



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

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

„Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.24.2021

Data ukończenia: 24 czerwca 2021

**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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

**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 2020 r. poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**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 przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r. poz. 2176.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ACR 20/50/70</b>	American College of Rheumatology criteria
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APR</b>	apremilast
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASAS</b>	Assessment of Spondyloarthritis international Society
<b>ASDAS</b>	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
<b>ASMR</b>	stopień korzyści z leczenia (amelioration du service medical rendu)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BASDAI</b>	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
<b>bDMARD, bLMPCh</b>	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, np. inhibitory TNF, IL-17, IL-12/23 (biological disease-modifying antirheumatic drugs)
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CASPAR</b>	CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>cDMARDs; csDMARDs, kLMPCh, ksLMPCh</b>	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER, CZP</b>	certolizumab pegol
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (complete response)
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (credible interval)
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne
<b>CS</b>	kortykosteroidy (corticosteroids)
<b>CSA</b>	cyklosporyna A (cyclosporin A)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAPSA</b>	disease activity psoriatic arthritis
<b>DAS28</b>	Disease Activity Score 28
<b>DMARD, LMPCh</b>	leki modyfikujące przebieg choroby (disease-modifying antirheumatic drugs)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

<b>ETA</b>	etanercept
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>FACIT-F</b>	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GOL</b>	golimumab
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
<b>GRAPPA</b>	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
<b>HAQ-DI</b>	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HR</b>	ryzyko względne (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IA</b>	dostawowo (intraarticular)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IKS</b>	iksekizumab
<b>IL</b>	interleukina
<b>IL-12/23i</b>	interleukin-12/23 inhibitor
<b>IL-17i</b>	interleukin-17 inhibitor
<b>INF</b>	infliksymab
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>JAK</b>	kinaza Janus
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDI</b>	wskaźnik zapalenia palców (Dactylitis Index)
<b>LEF</b>	leflunomid
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
<b>LSM</b>	średnia mierzona metodą najmniejszych kwadratów (least squares mean)
<b>LSMD</b>	różnica średnich mierzonych metodą najmniejszych kwadratów (least squares mean difference)
<b>ŁZS</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MDA</b>	minimalna aktywność choroby (minimal disease activity)
<b>mNY</b>	modified New York criteria
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)
<b>MTX</b>	metotreksat (methotrexate)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFP</b>	National Psoriasis Foundation

<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NMA</b>	metaanaliza sieciowa
<b>NNH</b>	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (number needed-to-harm)
<b>NRS</b>	Numerical Rating Scale
<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (overall survival)
<b>p.o.</b>	doustnie
<b>PASI</b>	Psoriasis Area and Severity Index
<b>PCS</b>	podskala oceny fizycznej kwestionariusza SF-36 (physical component scale)
<b>PDE-4i</b>	phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast)
<b>PDUS</b>	power Doppler ultrasound
<b>PGA</b>	patient global assessment
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PsA</b>	Psoriatic Arthritis
<b>PsARC</b>	Psoriatic Arthritis Response Criteria
<b>PSR</b>	Portuguese Society of Rheumatology
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 oraz 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)
<b>RR</b>	współczynnik ryzyka (risk ratio)
<b>RTG</b>	zdjęcie rentgenowskie
<b>RZS</b>	reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SAPS</b>	Self-Assessment of Psoriasis Symptoms
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SEC, SEK</b>	sekukunumab
<b>SF-36</b>	Short Form (36) Health Survey

<b>SIGA</b>	static Investigator Global Assessment
<b>SIR</b>	Italian Society of Rheumatology
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SpA</b>	spondyloartropatia osiowa
<b>SSR</b>	Spanish Society of Rheumatology
<b>SSZ</b>	sulfasalazyna
<b>tDMARD, tsDMARD, usLMPCh</b>	ukierunkowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs)
<b>Technologia</b>	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
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor)
<b>TNFi</b>	tumor necrosis factor inhibitor
<b>TOF</b>	tofacytynib
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>UST</b>	ustekinumab
<b>Ustawa o refundacji</b>	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)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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.)
<b>VAS</b>	Visual Analogue Scale
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	29
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	34
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	40
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>41</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	41
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	41
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	42
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	42
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	44
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	48
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	49
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	50
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	57
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	63
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	63

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	64
4.3.	Komentarz Agencji .....	67
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>68</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	68
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	68
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	68
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	71
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	71
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	73
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	74
5.4.	Komentarz Agencji .....	76
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>77</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	77
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	77
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	80
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	81
6.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>87</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>88</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>89</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>94</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>97</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>98</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>101</b>



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.04.2021  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.186.2021.10.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 (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabletek, EAN: 08054083020334
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Niemcy

---

Wnioskodawca

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21b  
02-676 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.04.2021 r., znak PLR.4500.186.2021.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 29.04.2021 r.), 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 tabletek, EAN: 08054083020334

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.4231.24.2021.AZ.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.06.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 12.04.2021 r.
- Analiza kliniczna dla leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 08.06.2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 16.04.2021 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 16.04.2021 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Rinvoq zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4231.24.2021.AZ.9.

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabletek, EAN: 08054083020334
<b>Kod ATC</b>	L04AA44, Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
<b>Substancja czynna</b>	upadacetyn b
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka upadacetynibu wynosi 15 mg raz na dobę. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów z zesztywniającym 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. <i>absolute lymphocyte count</i> , ALC) wynosi < 500 komórek/mm <sup>3</sup> , bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i> , ANC) wynosi < 1 000 komórek/mm <sup>3</sup> lub stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi < 8 g/dl.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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 przekazniki 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 upadacetyn b 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

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	16.12.2019 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<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. <i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i> , DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. <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.

	<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.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Rinvoq

Dopuszczone do obrotu są także następujące opakowania produktu leczniczego Rinvoq:

- Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, blister, 15 mg, 30 tabl,
- Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, butelka, 15 mg, 30 tabl,
- Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, blister, 15 mg, 84 tabl. (3 x 28 tabl.)
- Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, butelka, 15 mg, 90 tabl, (3 x 30 tabl.)
- Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, blister, 15 mg, 98 tabl, (2 x 49 tabl.)<sup>1</sup>

### 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: „Leczenie aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (zlecenie nr 76/2021 w BIP Agencji).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/rinvoq-epar-all-authorized-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/rinvoq-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2021 r.)

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”
<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<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, powoływany 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 świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR,</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby,</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.</p> <p>3) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej:</p> <p>a) łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt,</p> <p>b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt,</p> <p>c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt,</p> <p>d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naparstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,</p> <p>e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.</p> <p>4) Aktywna i ciężka postać choroby:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniastych) - aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów:</p> <p>1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągniętych podszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>- liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągniętych podszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>- ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>- 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</li> </ul> <p>albo</p> <p>2) wg DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość DAS 28 – większa niż 3,2</li> </ul> <p>albo</p> <p>3) wg DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość DAS – większa niż 2,4.</li> </ul> <p>4) u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI większe niż 10 oraz</li> <li>- DLQI większe niż 10 oraz</li> <li>- BSA większe niż 10</li> </ul> <p>program dopuszcza kwalifikację pacjentów z zajęcią mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgniastych niż określono w pkt 1 ppkt 4;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) - pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość BASDAI <math>\geq 4</math> lub wartość ASDAS <math>\geq 2,1</math> – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>- ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>- 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.</li> </ul> <p>5) Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym lub po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.</p> <p>6) 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 w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>7) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne, tofacytynibem lub upadacytynibem.</p>
<b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b>	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/GRAPPA/ASAS.
<b>Adekwatna odpowiedź na leczenie</b>	<p>1) w przypadku postaci obwodowej ŁZS:</p> <p>a) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</li> <li>- po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</li> </ul> <p>b) wg DAS 28 lub DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 <math>\leq 5,1</math> albo DAS <math>\leq 3,7</math>,</li> <li>- po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 <math>\leq 3,2</math> albo DAS <math>\leq 2,4</math>;</li> </ul> <p>2) w przypadku postaci osiowej ŁZS:</p> <p>a) po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 2</math> jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub <math>\geq 1,1</math> jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p> <p>b) po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI <math>&lt; 3</math> albo ASDAS <math>&lt; 1,3</math>.</p>
<b>Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</b>	<p>1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <p>a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub</p> <p>b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</p> <p>c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.</p> <p>2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ŁZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż siedmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, tofacytynibu i upadacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p>



<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3; 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.
<b>Czas leczenia w programie</b>	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 zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Dalsze leczenie w programie nie jest możliwe bez uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach ( $\pm 1$ miesiąc) terapii w ramach programu.
<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego, tofacytynbu lub upadacytynibu, zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do programu, 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.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z ChPL, Rinvoq jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca wskazuje, że *na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Rinvoq 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.*

*Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Rinvoq 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu (28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu).*

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, produkt leczniczy Rinvoq ma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego 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)”.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, PA, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgnistych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.

Postaci ŁZS:

1. zapalenie kilku stawów (lub jednego), zwykle niesymetryczne (dotyczy ok. 70% przypadków);
2. zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do RZS, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy (ok. 15% pacjentów);
3. zapalenie stawów, głównie stawów międzypaliczkowych i dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% pacjentów);
4. zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu, gdzie dochodzi do osteolizy kości palców (palce teleskopowe) oraz uogólnionego zeszywnienia stawów (dotyczy ok. 5% pacjentów);
5. zapalenie stawów kręgosłupa skojarzone z poprzednimi postaciami lub bez objawów ze strony innych stawów, podobne do zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, które może być ograniczone do odcinka szyjnego kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych (pozostałe 5% pacjentów).

Źródło: Raport nr OT.4331.24.2019, Raport nr OT.4351.32.2017; Raport nr OT.4351.14.2017, Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016

### Epidemiologia

Szacuje się, że częstość występowania łuszczycy w populacji wynosi około 2%. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczycyca plackowata, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszczycę plackowatą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów dotyka równie często kobiet i mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS objawia się zwykle między 20. a 50. r.ż. Wyróżnia się również postać młodzieńczą, która występuje między 9. a 12. r.ż.

Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii. Dane dotyczące zapadalności pochodzące z krajów takich jak Szwecja, Czechy, Grecja, Argentyna, Stany Zjednoczone oraz Finlandia wskazują, że częstość zachorowań jest w tych krajach porównywalna i zawiera się w przedziale od 3 do 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Jedno z badań, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na dorosłych pacjentach spełniających kryteria CASPAR, określiło trendy w zapadalności na ŁZS w latach 1970-1999 – zapadalność standaryzowana ze względu na wiek i płeć wzrosła znacząco z 3,6 na 100 tys. mieszkańców w latach 1970-1979 do 9,8 w latach 1990-1999.

Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech. W badaniach przeprowadzonych w Argentynie chorobowość była na poziomie 0,07%, w Ameryce Północnej wynosiła 0,16% (w obu badaniach pacjenci kwalifikowani byli na podstawie kryteriów CASPAR). Większość badań pochodzi z Ameryki Północnej i Europy, brakuje danych na temat chorobowości w Afryce oraz w wielu częściach Azji i Ameryki Południowej.

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyższe przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.

Źródło: Raport nr OT.4331.24.2019, Raport nr OT.4351.32.2017; Raport nr OT.4351.14.2017, Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016

### Etiologia i patogenez

Nie jest znana przyczyna ŁZS. Prawdopodobnie choroba ta rozwija się na skutek predyspozycji genetycznych, a także urazów oraz zakażeń wirusowych i bakteryjnych, co jest związane z nieprawidłową odpowiedzią limfocytów T. Szacuje się, że ryzyko zachorowania u osób, których rodzice chorowali na ŁZS jest 50 krotnie większe niż w populacji ogólnej.



ŁZS charakteryzuje się wzmożoną odpowiedzią humoralną i komórkową. Ponadto objawia się podobnymi jak w RZS naciekami limfocytów na błonie maziowej. Wśród zmian występujących w ŁZS wyróżnia się: aktywację i ekspansję keratynocytów (w skórze) i synowocytów (w stawach), nacieki z komórek jednojądrowych oraz angiogenezę. Ponadto odnotowuje się wzmożoną ekspresję cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$ .

Źródło: Raport nr OT.4331.24.2019, Raport nr OT.4351.32.2017; Raport nr OT.4351.14.2017, Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016

### Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze pojawiają się objawy stawowe. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kropłistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci.

Na podstawie obecności takich czynników jak: zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz obecność palców kielbaskowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką – patrz tabela poniżej.

**Tabela 5. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby.**

Postać ŁZS		
Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
<ul style="list-style-type: none"> <li>zajęcie &lt; 5 stawów obwodowych;</li> <li>niewystępowanie zmian w badaniu radiologicznym;</li> <li>brak upośledzenia sprawności;</li> <li>minimalna wartość wskaźnika jakości życia;</li> <li>dość dobra subiektywna ocena chorego;</li> <li>powierzchnia chorobowo zmienionej skóry &lt;5, PASI &lt;5 lub brak objawów ze strony skóry;</li> <li>łagodny ból kręgosłupa, bez pogorszenia sprawności;</li> <li>objawy zapalenia jednego lub dwóch przyczepów ścięgniastych;</li> <li>objawy <i>dactylitis</i> bez upośledzenia sprawności czy dolegliwości bólowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zajęcie <math>\geq</math> 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych);</li> <li>zmiany w badaniu radiologicznym;</li> <li>nieadekwatna odpowiedź na leczenie;</li> <li>umiarkowane pogorszenie sprawności;</li> <li>zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI &gt;4;</li> <li>objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w ponad dwóch miejscach lub pogorszenie sprawności;</li> <li>objawy <i>dactylitis</i> z obecnymi nadżerkami lub upośledzeniem funkcji palca.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zajęcie <math>\geq</math> 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych);</li> <li>nasilone zmiany w badaniu radiologicznym;</li> <li>nieadekwatna odpowiedź na leczenie;</li> <li>znaczna niesprawność;</li> <li>zaawansowane zmiany skórne; powierzchnia zajętej skóry &gt;10; PASI &gt;10;</li> <li>brak reakcji na leczenie w przypadku zajętych stawów kręgosłupa;</li> <li>pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgniastych lub objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w więcej niż dwóch miejscach;</li> <li>objawy <i>dactylitis</i> mimo leczenia.</li> </ul>

Źródło: Raport nr OT.4331.24.2019, Raport nr OT.4351.32.2017; Raport nr OT.4351.14.2017, Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016

### Rozpoznanie i diagnostyka

#### Kryteria CASPAR

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR, których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4%. ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 poniższych kategoriach:

- łuszczycy stwierdzona obecnie u chorego (2 pkt.) lub w wywiadzie u chorego (1 pkt.) lub kogoś z rodziny (krewny I lub II stopnia, 1 pkt.);
- typowe zmiany łuszczycowe paznokci – odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie (1 pkt.);
- ujemny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy (1 pkt.);
- dactylitis* (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kielbaskowaty) obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa (1 pkt.);

- cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczzonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy (1 pkt.).

#### Kryteria wg Bennetta

W celu rozpoznania ŁZS, można wykorzystać również kryteria wg Bennetta:

- kryterium obowiązkowe – dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej;
- kryteria dodatkowe:
  - obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda);
  - obecność dactylitis;
  - niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
  - nieobecność guzków reumatoidalnych;
  - negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;
- kryterium obowiązkowe – dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej;
- kryteria dodatkowe:
  - obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda);
  - obecność dactylitis;
  - niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
  - nieobecność guzków reumatoidalnych;
  - negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;
  - nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk);
  - obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, lub syndesmofitów, lub kostnienia około kręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym.

Postać osiową stwierdza się, gdy występuje zapalny ból pleców, charakterystyczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa oraz kryteria radiologiczne.

#### Badania pomocnicze

Rozpoznanie może ułatwić wykonanie szeregu badań pomocniczych, wśród których wyróżnia się:

- badania laboratoryjne (przede wszystkim OB i CRP, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27);
- badania obrazowe (RTG, MR, USG);
- badanie płynu stawowego.

Źródło: Raport nr OT.4331.24.2019, Raport nr OT.4351.32.2017; Raport nr OT.4351.14.2017, Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016

#### **Leczenie**

Celem leczenia ŁZS jest zahamowanie postępu choroby i umożliwienie normalnego funkcjonowania. Chociaż nie zawsze jest możliwe osiągnięcie pełnej remisji (czyli stanu, gdy nie ma żadnych cech obecności choroby), coraz częściej można utrzymać jej aktywność na małym poziomie.

Najważniejsze leki stosowane w ŁZS to:

- **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ)** – u wielu osób wystarczają do opanowania objawów zapalenia stawów, natomiast nie wpływają na zmiany skórne; w okresie zaostrzenia choroby stosuje się je codziennie w odpowiednio dużej dawce; należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania NPLZ takich jak: choroba nerek, nadciśnienie tętnicze czy choroba wrzodowa oraz możliwych działaniach niepożądanych;

- **glikokortykosteroidy** – podaje się je głównie do wnętrza zajętego stawu, tak aby skutecznie zmniejszyć objawy zapalenia;
- **leki modyfikujące działanie układu odpornościowego:**
  - metotrexat – jest jednym z najczęściej stosowanych leków w przypadku aktywnego zapalenia stawów, często zmniejsza również zmiany skórne; lek ten podaje się raz w tygodniu – doustnie, podskórnie lub domięśniowo; przy jego stosowaniu stosuje się suplementację kwasu foliowego,
  - inne leki, takie jak: sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna i leflunomid;
- **leki biologiczne** – grupa leków, która zrewolucjonizowała leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym; w ŁZS i łuszczycy stosuje się kilka preparatów (m.in.: etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, iksekizumab, sekukinumab, tofacytynib); leki te zmniejszają objawy zapalenia stawów i prawdopodobnie hamują również niszczenie stawów oceniane za pomocą badań obrazowych; zmniejszeniu ulegają również objawy choroby w obrębie skóry oraz oczu; ich zastosowanie jest obecnie ograniczone do ciężkiej postaci choroby, odpornej na inne leki.

Źródło: Raport nr OT.4331.24.2019, Raport nr OT.4351.32.2017; Raport nr OT.4351.14.2017, Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016

### Rokowanie i przebieg naturalny

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. W innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.

Źródło: Raport nr OT.4331.24.2019, Raport nr OT.4351.32.2017; Raport nr OT.4351.14.2017, Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2018, 2019 i 2020 odnotowano odpowiednio 17 140, 19 508, 19 496 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3 łuszczycowe zapalenie stawów.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2018	2019	2020
L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3: łuszczycowe zapalenie stawów	17 140	19 508	19 496

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.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych.

Parametr	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
	chorzy z łuszczycowym zapaleniem stawów	chorzy z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów
Obecna liczba chorych w Polsce	W programie ŁZS leczonych jest ok. 150 tys. ludzi*	
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 100 osób/rok*	
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 20-30 osób*	

	<b>Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</b>	
<b>Obecna liczba chorych w Polsce</b>	<i>Prawdopodobnie około 200 000<sup>#</sup></i>	<i>Okolo 10-20 000<sup>§</sup></i>
<b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</b>	<i>Prawdopodobnie około 3,6-7,6/ 100 000<sup>#</sup></i>	-
<b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</b>	<i>0,025%<sup>#</sup></i>	<i>0,025%<sup>§</sup></i>
	<b>Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii</b>	
<b>Obecna liczba chorych w Polsce</b>	<i>Okolo 35 tys<sup>@</sup></i>	<i>20%<sup>&amp;</sup></i>
<b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</b>	<i>1,5-2 tys<sup>@</sup></i>	<i>300-400<sup>&amp;</sup></i>
<b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</b>	<i>10%<sup>@</sup></i>	<i>50%<sup>&amp;</sup></i>
	<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii</b>	
<b>Obecna liczba chorych w Polsce</b>	<i>Ok 220 tys<sup>**</sup></i>	<i>Ok 15-20 tys<sup>***</sup></i>
<b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</b>	<i>Ok 3,5-7,5/100 tys<sup>**</sup></i>	-
<b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</b>	<i>0,030%<sup>**</sup></i>	<i>0,025%<sup>***</sup></i>
	<b>Dr n med. Lidia Ostanek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</b>	
<b>Obecna liczba chorych w Polsce</b>	<i>25 000-30 000<sup>+</sup></i>	<i>9218<sup>+++</sup></i>
<b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</b>	<i>Ok. 700<sup>+</sup></i>	<i>Ok. 40<sup>+</sup></i>
<b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</b>	<i>2-3%<sup>++</sup></i>	<i>Ok. 7%<sup>++</sup></i>

\* Dane NFZ, źródła własne

# Romero Pérez A et al. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain? A population-based cross-sectional study. PLOSE ONE.2020. 15(6): e0234556.

Raciborski F et al. Prevalence of psoriatic arthritis and costs generated by treatment of psoriatic arthritis in the public health system – the case of Poland. Reumatologia.2016; 54,6: 278-284.

Tlustochowicz M et al. Trends in psoriatic epidemiology in Poland. Rheumatology International. 2020; 41: 139-145.

Adomaviciute D et al. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Lithuania. Scan J Rheumatol. 2008; 37: 113-9.

Hoff M et al. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the North-Trøndelag health study (HUNT). Ann Rheum Dis. 2015; 74: 60-64.

Hanova P et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. Scandinavian Journal of Rheumatology.2010.39(4):310-317

§ Grellmann C et al. Epidemiology and Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis in Germany: A Real-World Evidence Study.

@ Tlustochowicz M. i wsp.: Trends in psoriatic arthritis epidemiology in Poland. Rheumatology International <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04734-x>

& Szacunek własny

\*\* Tlustochowicz M. et al. Trends in psoriatic arthritis epidemiology in Poland. Rheumatology International. 2020; 41: 139-145

Romero Pérez A et al. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain? A population-based cross-sectional study. PLOSE ONE.2020. 15(6): e0234556

\*\*\* Grellmann C et al. Epidemiology and Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis in Germany: A Real-World Evidence Study. Adv Ther (2021) 38:366-385 <http://doi.org/10.1007/s12325-020-01522-8>

+ Dane na podstawie literatury w odniesieniu do państw ościennych

++ Ocena własna

+++ dane NFZ z roku 2018, należy przyjąć, że aktualnie tych przypadków jest więcej

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>)
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>)
- American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>)
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) (<https://www.ptderm.pl/>)
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *psoriatic arthritis, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.06.2021 r.

Odnaleziono 7 rekomendacji odnoszących się do leczenia łuszczykowego zapalenia stawów. Ze względu na zapisy w programie lekowym, przytoczono fragmenty wytycznych dotyczące leczenia po niepowodzeniu (lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania) terapii opartych o niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS) i klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (kLMPCh, DMARD). W odnalezionych wytycznych nie ma informacji dotyczących stosowania upadacetynybu – został on zarejestrowany po dacie publikacji ostatnich z przytoczonych dokumentów.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na konieczność uwzględnienia wszystkich współistniejących chorób oraz stanu pacjenta podczas dobierania terapii. Najważniejsze jest wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia NLPZ, kLMPCh i/lub podawanie miejscowych zastrzyków lub ogólnoustrojowych GKS. W przypadku niepowodzenia (lub przeciwwskazań do stosowania) tych terapii należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi. Większość wytycznych wskazuje następującą kolejność stosowania terapii biologicznych: inhibitor TNF, inny inhibitor TNF (jeśli pierwszy był nieskuteczny; jeśli wystąpiły działania niepożądane lub toksyczność należy od razu zmienić lek), inne leki. Na tę kolejność mogą wpływać choroby współistniejące, dlatego też leczenie ŁZS jest mocno zindywidualizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EULAR 2019 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. U pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów i niedostateczną odpowiedzią na co najmniej jedno csDMARD należy rozpocząć leczenie bDMARD. Jeśli występuje istotne zajęcie skóry, preferowane może być stosowanie inhibitorów IL-17 lub inhibitorów IL-12/23. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9,4 (1,1))</li> <li>2. U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden bDMARD lub gdy występują przeciwwskazania, należy rozważyć zastosowanie inhibitora JAK. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.2 (1.3))</li> <li>3. U pacjentów z łagodną chorobą* i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden csDMARD†, u których występują przeciwwskazania* do stosowania bDMARD i inhibitorów JAK, należy rozważyć zastosowanie inhibitora PDE4. (poziom dowodów: 5* 1b†; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 8.5 (1.9))</li> <li>4. U pacjentów z wyraźnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bDMARD. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.3 (0.9))</li> <li>5. U pacjentów z aktywną dominującą chorobą osiową, którzy nie odpowiadają na NLPZ, należy rozważyć leczenie bDMARD (inhibitor TNF), jeśli występuje istotne zajęcie skóry, preferowane może być stosowanie inhibitorów IL-17. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.7 (0.6))</li> <li>6. U pacjentów, którzy nie zareagowali na terapię bDMARD lub występują u nich przeciwwskazania do jej stosowania, należy rozważyć zmianę terapii na inny bDMARD lub tsDMARD*, w tym jedną zmianę w obrębie klasy†. (poziom dowodów: 1b* 4†; stopień rekomendacji: C; poziom zgodności: 9.5 (1.2))</li> <li>7. U pacjentów z trwałą remisją można rozważyć ostrożne zmniejszanie dawek DMARD. (poziom dowodów: 4; stopień rekomendacji: C; poziom zgodności: 9.5 (0.9))</li> </ol> <p><i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji oparte na klasyfikacji Oxford Evidence Based Medicine:</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p>1a <i>przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych</i></p> <p>1b <i>randomizowane badania kliniczne</i></p> <p>3b <i>Badania z kontrolą przypadków</i></p> <p>4 <i>Serie przypadków</i></p> <p>5 <i>Opinie ekspertów bez oceny krytycznej</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>A <i>spójne badania poziomu 1</i></p> <p>B <i>spójne badania poziomów 2/3 lub ekstrapolacja z badań poziomu 1</i></p> <p>C <i>badania poziomu 4 lub ekstrapolacja z badań poziomu 2/3</i></p> <p>D <i>badania poziomu 5 lub niepokojąco niespójne/niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie</i></p> <p><i>Średni poziom zgodności ekspertów w skali 0-10 (SD).</i></p>
<p><b>ACR/NFP 2018 (Ameryka Płn.)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania kLMPCh:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Należy stosować TNFi zamiast innego kLMPCh. (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni)</li> <li>Należy stosować TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni)</li> <li>Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni)</li> <li>Należy stosować TNFi zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować TNFi zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-17i zamiast innego kLMPCh (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni)</li> <li>Należy stosować IL-17i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-17i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-12/23i zamiast innego kLMPCh (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-12/23i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-12/23i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy dodać apremilast do obecnie stosowanego kLMPCh zamiast zmiany na apremilast (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Lepiej zmienić kLMPCh zamiast stosować dwa w skojarzeniu – nie dotyczy apremilastu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Lepiej stosować TNFi w monoterapii zamiast TNFi + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Lepiej stosować IL-17i w monoterapii zamiast IL-17i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>Lepiej stosować IL-12/23i w monoterapii zamiast IL-12/23i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> </ol> <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania TNFi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Należy stosować inny TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować inny TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować inny TNFi zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować inny TNFi zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować inny TNFi (±MTX) zamiast dodawania MTX do obecnie stosowanego TNFi (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-17i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-17i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-12/23i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować IL-12/23i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>Należy stosować inny TNFi w monoterapii zamiast innego TNFi + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>Należy stosować IL-17i w monoterapii zamiast IL-17i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>Należy stosować IL-12/23i w monoterapii zamiast IL-12/23i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> </ol> <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania TNFi+MTX:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Należy stosować inny TNFi + MTX zamiast innego TNFi w monoterapii (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2. Należy stosować IL-17i w monoterapii zamiast IL-17i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>3. Należy stosować IL-12/23i w monoterapii zamiast IL-12/23i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania monoterapii IL-17i:</u></p> <p>1. Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>2. Należy stosować TNFi zamiast innego IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>3. Należy stosować TNFi zamiast IL-17i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>4. Należy stosować IL-12/23i zamiast innego IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>5. Należy stosować IL-12/23i zamiast IL-17i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania monoterapii IL-12/23i:</u></p> <p>1. Należy stosować TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>2. Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>3. Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS z łuszczycowym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą osiową pomimo stosowania NLPZ:</u></p> <p>1. Należy stosować TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>2. Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>3. Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p><i>Na podstawie zmodyfikowanych kryteriów GRADE:</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: średni/ niski/ bardzo niski</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: silna za/ warunkowa</i></p>
<p><b>Tłustochowicz 2016 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne opracowano na podstawie wytycznych EULAR 2015</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <p><u>Zasady nadrzędne:</u></p> <p>A. ŁZS jest heterogenną i potencjalnie ciężką chorobą, która może wymagać leczenia wielodyscyplinarnego.</p> <p>B. Leczenie ŁZS powinno zmierzać do zapewnienia możliwie najlepszej opieki i musi być oparte na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza reumatologa, z uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów.</p> <p>C. Objawami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego powinni się zajmować przede wszystkim reumatolodzy; przy zmiennym klinicznie zajęciu skóry, reumatolog i dermatolog powinni ze sobą współpracować w procesie rozpoznawania i leczenia.</p> <p>D. Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest maksymalizacja jakości zdrowotnej życia poprzez kontrolę objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym; zniesienie zapalenia jest ważnym elementem w osiągnięciu tego celu.</p> <p>E. W czasie leczenia chorego na ŁZS powinny być wzięte pod uwagę objawy pozastawowe, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe i inne choroby współistniejące.</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <p>1. Leczenie powinno być ukierunkowane na osiągnięcie celu, jakim jest osiągnięcie remisji lub, alternatywnie, minimalnej/niskiej aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie i odpowiednie dostosowywanie terapii.</p> <p>2. U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>3. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, we wczesnym okresie powinno być wzięte pod uwagę leczenie za pomocą ksLMPCh; u chorych z istotnym zajęciem skóry preferowany jest metotreksat.</p> <p>4. Miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów (GKS) powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w ŁZS; ostrożnie można rozważyć podanie GKS systemowo w najniższej skutecznej dawce.</p> <p>5. U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, powinno się wdrożyć leczenie bLMPCh, zwykle inhibitorem TNF.</p> <p>6. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>7. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć stosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh (usLMPCh), takiego jak inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4).</p> <p>8. U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych i/lub zapaleniem palców oraz nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>9. U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>10. U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zmianę na inny bLMPCh, w tym zmianę na inny inhibitor TNF.</p> <p><b>Faza leczenia:</b></p> <p><b>Faza 1.</b> Jeśli rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, podać NLPZ, ewentualnie miejscowe wstrzyknięcia GKS. Jeśli nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy 2. Jeśli występują czynniki złego rokowania (z lub bez zmian skórnych), przejść do fazy 2. od razu. Jeśli nasilone są zmiany skórne, skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz).</p> <p><b>Faza 2.</b> Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie 1. Podać metotreksat we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, podać leflunomid lub sulfasalazynę (lub cyklosporynę A). Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować. Jeśli nie, przejść do fazy 3. Jeśli stwierdzi się dominujące objawy osiowe lub ciężkie entesitis, przejść bezpośrednio do fazy 3.</p> <p><b>Faza 3.</b> Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie 2. Jeśli u chorego wystąpią czynniki złego rokowania, przejść do leczenia bLMPCh, zwykle iTNF. Jeśli jego stosowanie jest przeciwwskazane, można zastosować inhibitor IL-12/IL-23 lub IL-17, w wybranych przypadkach także usLMPCh (wszystkie z lub bez ksLMPCh). Podobnie postępować, jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie entesitis. Jeśli nie ma czynników złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim ksLMPCh lub leczenie skojarzone nimi. Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować. Jeśli celu nie osiągnięto, dołączyć bLMPCh, zwykle inhibitor TNF. Jeśli nie osiągnięto zamierzonego efektu, należy przejść do fazy 4.</p> <p><b>Faza 4.</b> Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie 3. Zamienić nieskuteczny inhibitor TNF na inny lub bLMPCh o innym mechanizmie działania, lub usLMPCh (+ ksLMPCh). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zastosować kolejny bLMPCh.</p> <p><b>Monitorowanie leczenia:</b></p> <p>Częstość wizyt lekarskich zależy od stanu chorego, aktywności choroby, objawów pozastawowych oraz stosowanego leczenia. W aktywnym okresie choroby wizyty powinny być wyznaczane co 1–3 miesiące.</p> <p>U chorych leczonych inhibitorem TNF konieczna jest ocena skuteczności leczenia po 3 miesiącach, a następnie co kolejne 3 miesiące.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p><b>SSR 2015 (Hiszpania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Zalecenia ogólne:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ŁZS jest przewlekłą zapalną chorobą układu mięśniowo-szkieletowego, której rozpoznaniem, leczeniem i kontrolą ewolucyjną powinni zająć się reumatolodzy. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>Obraz kliniczny ŁZS jest bardzo niejednorodny i towarzyszą mu choroby współistniejące, które czasami wymagają leczenia wielodyscyplinarnego. Ważne jest skoordynowane postępowanie z dermatologiem, szczególnie w przypadku pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>Celem leczenia ŁZS jest kontrola stanu zapalnego i zachowanie funkcjonalności pacjentów, osiągnięcie remisji klinicznej lub minimalnej/niskiej aktywności choroby zgodnie z różnymi zwalidowanymi wskaźnikami. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>Ustalenie celu leczenia i ścisłe monitorowanie są kluczowe dla osiągnięcia optymalnej kontroli aktywności choroby i odpowiedniej odpowiedzi. Po osiągnięciu celu leczenia należy planować wizyty kontrolne co kwartał. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>Profil ryzyka sercowo-naczyniowego musi być brany pod uwagę podczas oceny i doborzenia leczenia u tych pacjentów. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>Decyzje dotyczące leczenia podejmuje specjalista w porozumieniu z pacjentem, w oparciu o dowody naukowe oraz objawy pacjenta i jego choroby współistniejące. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> </ol> <p><b>Zalecenia szczegółowe:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Wczesne rozpoczęcie terapii za pomocą DMARD jest zalecane u pacjentów z ŁZS, przede wszystkim z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, w celu w celu poprawy objawów, funkcjonalności i jakości życia. (Rekomendacja: D; poziom dowodów: 4; stopień zgodności: 100%)</li> <li>DMARD (MTX, LEF, SSZ) są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu aktywnego obwodowego ŁZS. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</li> <li>MTX jest zalecany jako lek pierwszego wyboru, ze względu na jego wpływ na zapalenie stawów i łuszczycę (Rekomendacja: D; poziom dowodów: 4; stopień zgodności: 100%)</li> </ol>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<p>4. Apremilast jest zalecany w leczeniu zapalenia stawów obwodowych, po niepowodzeniu lub nietolerancji DMARD, jeżeli ocenia się, że jest bardziej odpowiedni niż terapia biologiczna ze względu na profil pacjenta. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</p> <p>5. Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z obwodowym ŁZS opornym na co najmniej jeden DMARD. (Rekomendacja: A; poziom dowodów: 1b; stopień zgodności: 100%)</p> <p>6. Leczenie biologiczne jest zalecane w monoterapii i w połączeniu z DMARD we wszystkich obwodowych objawach ŁZS. Połączenie terapii z MTX może zwiększyć czas stosowania przeciwciał monoklonalnych, zwłaszcza chimerycznych, TNFi. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</p> <p>7. U pacjentów z obwodowym ŁZS i po niepowodzeniu TNFi zaleca się zmianę na inną terapię biologiczną, albo inny TNFi lub lek o innym mechanizmie działania, taki jak i-IL12/23 lub i-IL17 lub apremilast. (Rekomendacja: B; poziom dowodów: 1b, 2b; stopień zgodności: 100%)</p> <p>8. Terapia biologiczna lub apremilast są zalecane u pacjentów z ŁZS i zapaleniem przyczepów ścięgien nieodpowiadających na NLPZ i leczenie miejscowe. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</p> <p>9. Leczenie biologiczne lub apremilast są zalecane u pacjentów z ŁZS i zapaleniem palców nieodpowiadających na NLPZ i miejscowe zastrzyki CS. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</p> <p>10. Leczenie biologiczne (TNFi lub IL17i) jest zalecane u pacjentów z głównie osiowymi postaciami ŁZS nieodpowiadających na NLPZ (Rekomendacja: D; poziom dowodów: 4; stopień zgodności: 100%)</p> <p>11. DMARD nie są zalecane dla osiowych postaci PsA (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji oparte na klasyfikacji Oxford Evidence Based Medicine:</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p>1a <i>przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych</i></p> <p>1b <i>randomizowane badania kliniczne</i></p> <p>3b <i>Badania z kontrolą przypadków</i></p> <p>4 <i>Serie przypadków</i></p> <p>5 <i>Opinie ekspertów bez oceny krytycznej</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>A <i>spójne badania poziomu 1</i></p> <p>B <i>spójne badania poziomów 2/3 lub ekstrapolacja z badań poziomu 1</i></p> <p>C <i>badania poziomu 4 lub ekstrapolacja z badań poziomu 2/3</i></p> <p>D <i>badania poziomu 5 lub niepokojąco niespójne/niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie</i></p> <p><i>Opinie ekspertów mierzono w skali Likerta, od 1 – całkowicie się zgadzam, do 5 – całkowicie się zgadzam. Przedstawiono odsetek dla stopnia zgodności ≥4.</i></p>																								
<p><b>SIR 2015 (Włochy)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 1256 544 1346">Wskazanie</th> <th data-bbox="544 1256 775 1346">Zapalenie stawów obwodowych</th> <th data-bbox="775 1256 999 1346">Zapalenie przyczepów ścięgien</th> <th data-bbox="999 1256 1222 1346">Zapalenie palców</th> <th data-bbox="1222 1256 1460 1346">Łuszczycowe zapalenie stawów kręgosłupa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 1346 544 1659">Kryteria włączenia</td> <td data-bbox="544 1346 775 1659">1. ≥1 stan zapalny stawu 2. brak odpowiedzi na NLPZ, miejscowe zastrzyki CS, csDMARDs 3. pozytywna opinia eksperta oparta na subiektywnych i obiektywnych pomiarach</td> <td data-bbox="775 1346 999 1659">1. ≥ stan zapalny przyczepów ścięgien 2. brak odpowiedzi na NLPZ lub miejscowe zastrzyki CS 3. pozytywna opinia eksperta oparta na ocenie pacjenta</td> <td data-bbox="999 1346 1222 1659">1. ≥ ostre zapalenie palców 2. brak odpowiedzi na NLPZ lub miejscowe zastrzyki CS 3. pozytywna opinia eksperta oparta na ocenie pacjenta i uszkodzenia stawów</td> <td data-bbox="1222 1346 1460 1659">1. aktywne zapalenie stawów kręgosłupa (BASDAI ≥4) 2. brak odpowiedzi na 2 NLPZ (po 4 tyg.) 3. pozytywna opinia eksperta oparta na subiektywnych i obiektywnych pomiarach</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1659 544 1767">Leczenie</td> <td data-bbox="544 1659 775 1767">TNFi, SEC, UST, APR (nie w przypadku choroby erozyjnej)</td> <td data-bbox="775 1659 999 1767">TNFi, SEC, UST, APR</td> <td data-bbox="999 1659 1222 1767">TNFi, SEC, UST, APR</td> <td data-bbox="1222 1659 1460 1767">TNFi, SEC, UST (jeśli nie ma przeciwwskazań)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1767 544 2002">Odpowiedź</td> <td data-bbox="544 1767 775 2002">1. wynik DAPSA≤4; ACR50 lub MDA lub DAPSA≤14 2. opinia eksperta</td> <td data-bbox="775 1767 999 2002">1. brak stanów zapalnych przyczepów ścięgien; VAS bólu ≤15 lub PGA-VAS ≤20 lub HAQ-DI ≤0,5 lub kryteria MDA 2. opinia eksperta</td> <td data-bbox="999 1767 1222 2002">1. brak zapalenia palców; VAS bólu ≤15 lub PGA-VAS ≤20 lub HAQ-DI ≤0,5 lub kryteria MDA. 2. opinia eksperta</td> <td data-bbox="1222 1767 1460 2002">1. remisja (na podstawie oceny klinicznej) lub ≥50% lub ≥2-punktowa poprawa BASDAI 2. opinia eksperta</td> </tr> </tbody> </table>	Wskazanie	Zapalenie stawów obwodowych	Zapalenie przyczepów ścięgien	Zapalenie palców	Łuszczycowe zapalenie stawów kręgosłupa	Kryteria włączenia	1. ≥1 stan zapalny stawu 2. brak odpowiedzi na NLPZ, miejscowe zastrzyki CS, csDMARDs 3. pozytywna opinia eksperta oparta na subiektywnych i obiektywnych pomiarach	1. ≥ stan zapalny przyczepów ścięgien 2. brak odpowiedzi na NLPZ lub miejscowe zastrzyki CS 3. pozytywna opinia eksperta oparta na ocenie pacjenta	1. ≥ ostre zapalenie palców 2. brak odpowiedzi na NLPZ lub miejscowe zastrzyki CS 3. pozytywna opinia eksperta oparta na ocenie pacjenta i uszkodzenia stawów	1. aktywne zapalenie stawów kręgosłupa (BASDAI ≥4) 2. brak odpowiedzi na 2 NLPZ (po 4 tyg.) 3. pozytywna opinia eksperta oparta na subiektywnych i obiektywnych pomiarach	Leczenie	TNFi, SEC, UST, APR (nie w przypadku choroby erozyjnej)	TNFi, SEC, UST, APR	TNFi, SEC, UST, APR	TNFi, SEC, UST (jeśli nie ma przeciwwskazań)	Odpowiedź	1. wynik DAPSA≤4; ACR50 lub MDA lub DAPSA≤14 2. opinia eksperta	1. brak stanów zapalnych przyczepów ścięgien; VAS bólu ≤15 lub PGA-VAS ≤20 lub HAQ-DI ≤0,5 lub kryteria MDA 2. opinia eksperta	1. brak zapalenia palców; VAS bólu ≤15 lub PGA-VAS ≤20 lub HAQ-DI ≤0,5 lub kryteria MDA. 2. opinia eksperta	1. remisja (na podstawie oceny klinicznej) lub ≥50% lub ≥2-punktowa poprawa BASDAI 2. opinia eksperta				
Wskazanie	Zapalenie stawów obwodowych	Zapalenie przyczepów ścięgien	Zapalenie palców	Łuszczycowe zapalenie stawów kręgosłupa																					
Kryteria włączenia	1. ≥1 stan zapalny stawu 2. brak odpowiedzi na NLPZ, miejscowe zastrzyki CS, csDMARDs 3. pozytywna opinia eksperta oparta na subiektywnych i obiektywnych pomiarach	1. ≥ stan zapalny przyczepów ścięgien 2. brak odpowiedzi na NLPZ lub miejscowe zastrzyki CS 3. pozytywna opinia eksperta oparta na ocenie pacjenta	1. ≥ ostre zapalenie palców 2. brak odpowiedzi na NLPZ lub miejscowe zastrzyki CS 3. pozytywna opinia eksperta oparta na ocenie pacjenta i uszkodzenia stawów	1. aktywne zapalenie stawów kręgosłupa (BASDAI ≥4) 2. brak odpowiedzi na 2 NLPZ (po 4 tyg.) 3. pozytywna opinia eksperta oparta na subiektywnych i obiektywnych pomiarach																					
Leczenie	TNFi, SEC, UST, APR (nie w przypadku choroby erozyjnej)	TNFi, SEC, UST, APR	TNFi, SEC, UST, APR	TNFi, SEC, UST (jeśli nie ma przeciwwskazań)																					
Odpowiedź	1. wynik DAPSA≤4; ACR50 lub MDA lub DAPSA≤14 2. opinia eksperta	1. brak stanów zapalnych przyczepów ścięgien; VAS bólu ≤15 lub PGA-VAS ≤20 lub HAQ-DI ≤0,5 lub kryteria MDA 2. opinia eksperta	1. brak zapalenia palców; VAS bólu ≤15 lub PGA-VAS ≤20 lub HAQ-DI ≤0,5 lub kryteria MDA. 2. opinia eksperta	1. remisja (na podstawie oceny klinicznej) lub ≥50% lub ≥2-punktowa poprawa BASDAI 2. opinia eksperta																					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																			
	Po niepowodzeniu terapii	A. brak skuteczności TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek. B. Kolejna utrata skuteczności TNFi: zmiana na inny lek. C. Zdarzenie niepożądane na TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek D. bDMARD inne niż TNFi i niepowodzenie APR: zmiana na inny lek	A. brak skuteczności TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek. B. Kolejna utrata skuteczności TNFi: zmiana na inny lek. C. Zdarzenie niepożądane na TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek D. bDMARD inne niż TNFi i niepowodzenie APR: zmiana na inny lek	A. brak skuteczności TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek. B. Kolejna utrata skuteczności TNFi: zmiana na inny lek. C. Zdarzenie niepożądane na TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek D. bDMARD inne niż TNFi i niepowodzenie APR: zmiana na inny lek	A. brak skuteczności TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek. B. Kolejna utrata skuteczności TNFi: zmiana na inny lek. C. Zdarzenie niepożądane na TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek D. niepowodzenie SEC: zmiana na TNFi															
	W przypadku remisji	Remisja $\geq 6$ mies.: zmniejszenie dawki TNFi o 1/3, a następnie po 3 mies. o 1/2 dawki początkowej.	Remisja $\geq 6$ mies.: zmniejszenie dawki o 1/2 dawki początkowej. Odstawienie możliwe po $\geq 3$ mies. od zmniejszenia dawki	Remisja $\geq 6$ mies.: zmniejszenie dawki o 1/2 dawki początkowej. Odstawienie możliwe po $\geq 3$ mies. od zmniejszenia dawki	Remisja $\geq 6$ mies.: ostrożne zmniejszenie dawki															
<i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>																				
<b>GRAPPA 2015 (międzynarodowe)</b> <b>Konflikt interesów:</b> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów	<p><u>Ogólne zasady:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Cel terapii pacjentów z PsA:             <ol style="list-style-type: none"> <li>Osiągnięcie możliwie najniższego poziomu aktywności choroby we wszystkich ocenianych domenach;</li> <li>Poprawa funkcjonowania, jakości życia, samopoczucia oraz jak największe zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym;</li> <li>Uniknięcie lub minimalizacja powikłań, zarówno nieleczonej choroby, jak i terapii (profesjonaliści: 92,6%, pacjenci: 80%).</li> </ol> </li> <li>Ocena pacjentów z ŁZS wymaga rozważenia wszystkich głównych domen, w tym zapalenia stawów obwodowych, choroby osiowej, zapalenia przyczepów ścięgien, zapalenia palców, łuszczycy plackowatej i paznokci. Należy zbadać wpływ choroby na ból, funkcjonowanie, jakość życia i uszkodzenia strukturalne. Ponadto należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące. Najkorzystniejsza jest wielodyscyplinarna i wysokospecjalistyczna ocena i terapia (profesjonaliści: 83,7%, pacjenci: 80%).</li> <li>Ocena kliniczna powinna obejmować objawy zgłaszane przez pacjenta, obszerny wywiad, badanie fizykalne, regularnie uzupełniane badaniami laboratoryjnymi i technkami obrazowania (RTG, USG, MRI). W miarę możliwości należy stosować szeroko akceptowane skale oceny zwalidowane dla PsA (profesjonaliści: 88,9%, pacjenci: 80%).</li> <li>Należy przeprowadzić dokładną ocenę chorób współistniejących (m.in. otyłości, zespołu metabolicznego, dny moczanowej, cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, chorób wątroby, depresji, lęku) (profesjonaliści: 85,2%, pacjenci: 100%)</li> <li>Decyzje terapeutyczne muszą być zindywidualizowane i podejmowane wspólnie przez pacjenta i lekarza. Leczenie powinno odpowiadać preferencjom pacjenta, którym należy zapewnić najlepsze informacje i dostępne opcje. Na wybór leczenia mogą mieć wpływ równe czynniki, w tym aktywność choroby, uszkodzenia strukturalne, choroby współistniejące i wcześniejsze terapie (profesjonaliści: 89,6%, pacjenci: 80%).</li> <li>Najlepsze efekty przynosi wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia, dlatego najlepiej byłoby, gdyby pacjenci szybko trafiali do specjalistów, byli poddawani regularnej ocenie i otrzymywali najlepsze, dobrane indywidualnie leczenie (profesjonaliści: 89,6%, pacjenci: 80%)</li> </ol> <p>Terapie przypisane do wskazań PsA z informacją o poziomie rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="371 1736 1460 1960"> <thead> <tr> <th>Wskazanie</th> <th>Rekomendacja pozytywna</th> <th>Rekomendacja warunkowa</th> <th>Nie zalecane</th> <th>Brak dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zapalenie stawów obwodowych, DMARD-naiwne</td> <td>DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi</td> <td>NLPZ, CS (p.o., IA), PDE-4i</td> <td>-</td> <td>IL-12/23i, IL-17i</td> </tr> <tr> <td>Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD</td> <td>TNFi, IL-12/23i, PDE-4i</td> <td>NLPZ, CS (p.o., IA), IL-17i</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>					Wskazanie	Rekomendacja pozytywna	Rekomendacja warunkowa	Nie zalecane	Brak dowodów	Zapalenie stawów obwodowych, DMARD-naiwne	DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi	NLPZ, CS (p.o., IA), PDE-4i	-	IL-12/23i, IL-17i	Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD	TNFi, IL-12/23i, PDE-4i	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-17i	-	-
Wskazanie	Rekomendacja pozytywna	Rekomendacja warunkowa	Nie zalecane	Brak dowodów																
Zapalenie stawów obwodowych, DMARD-naiwne	DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi	NLPZ, CS (p.o., IA), PDE-4i	-	IL-12/23i, IL-17i																
Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD	TNFi, IL-12/23i, PDE-4i	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-17i	-	-																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	TNFi	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-12/23i, PDE-4i, IL-17i	-	-
	Osiove ŁZS, naiwne na leczenie biologicznie	NLPZ, prosta analgezja, fizjoterapia, TNFi	IL-17i, CS (zastrzyki w staw krzyżowo-biodrowy), bisfosfoniary, IL-12/23i	DMARD, IL-6i, CD20i	-
	Osiove ŁZS, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	prosta analgezja, fizjoterapia	NLPZ, TNFi, IL-12/23i, IL-17i	-	-
	Zapaleniem przyczepów ścięgien	TNFi, IL-12/23i	NLPZ, fizjoterapia, CS (zastrzyki), PDE-4i, IL-17i	-	DMARD
	Zapalenie palców	TNFi (INF, ADA, GOL, CZP)	CS (zastrzyki), DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi (ETA), IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i	-	-
	Łuszczyca plackowata	terapię powierzchniową, fototerapia, DMARD (MTX, LEF, CSA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i	-	-	-
	Łuszczyca paznokci	TNFi, IL-12/23i	terapię powierzchniową, DMARD (CSA, LEF, MTX, ACI), IL-17i, PDE-4i	-	-
<p>terapię zapisane kursywą zostały warunkowo zaakceptowane – odnaleziono niewiele dowód lub nie są to zarejestrowane wskazania</p> <p>Poziom zgodności wśród członków GRAPPA – grupa profesjonalistów i pacjentów, ankieta, odsetek zgodności; Poziom dowodów naukowych i rekomendacje dla terapii na podstawie klasyfikacji GRADE</p>					
<p><b>PSR 2015 (Portugalia)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Obwodowe zapalenie stawów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Leczenie biologiczne należy rozważyć u pacjentów, u których <math>\geq 5</math> obrzękniętych stawów występuje w oddzielnych przypadkach w odstępie co najmniej 1 mies. U pacjentów z mono/oligoartrozą (1-4 obrzęknięte stawy) decyzję o leczeniu biologicznym należy podejmować indywidualnie, zgodnie z opinią reumatologa, uwzględniając nasilenie choroby i niekorzystne czynniki prognostyczne. Poziom zgodności: 8,5 (1,6)</li> <li>Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów, którzy nie zareagowali na co najmniej jeden DMARD (MTX lub LEF) przez co najmniej 3 mies. w standardowej (pełnej) dawce, chyba że wystąpiła nietolerancja, toksyczność lub przeciwwskazania. W przypadku braku niekorzystnych czynników prognostycznych można rozważyć drugi DMARD (MTX, SSZ, LEF, CSA) lub ich skojarzenie, z ponowną oceną po 3 mies. terapii. W przypadku mono/oligoartrozy należy rozważyć IA CS. Poziom zgodności: 8,8 (1,5)</li> <li>Odpowiedź na leczenie powinna być zdefiniowana zgodnie z kryteriami PsARC/ACR. Przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji lub przerwaniu leczenia, należy wziąć pod uwagę opinię reumatologa oraz wyniki badań. Odpowiedź należy ocenić po 3, a następnie po 6 mies. od rozpoczęcia terapii biologicznej. U pacjentów z chorobą przypominającą RZS odpowiedź można określić również na podstawie zmian w skali DAS28 (odpowiedź zdefiniowana jako poprawa <math>\geq 0,6</math> jdn po 3 mies. i <math>\geq 1,2</math> jdn po 6 mies.). Kontynuacja leczenia po tym okresie, pomimo braku odpowiedzi, powinna odbywać się zgodnie z opinią reumatologa. Poziom zgodności: 8,6 (1,3)</li> </ol> <p><u>Choroba osiowa:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z ŁZS są klasyfikowani jako cierpiący na chorobę osiową, jeśli spełniają również kryteria klasyfikacji ASAS dla osiowej SpA lub kryteria mNY dla ZZSK. Poziom zgodności: 8,9 (1,7)</li> <li>Do leczenia biologicznego można zakwalifikować chorych z aktywną chorobą, określoną przez BASDAI <math>\geq 4</math> lub ASDAS <math>\geq 2,1</math>, w dwóch niezależnych przypadkach, z co najmniej miesięczną przerwą i pozytywną opinią reumatologa. Poziom zgodności: 8,9 (1,5)</li> <li>Niepowodzenie definiuje się jako aktywną chorobę pomimo ciągłego stosowania <math>\geq 2</math> NLPZ w ciągu 1-3 mies., w maks. zalecanych lub tolerowanych dawkach (o ile nie ma przeciwwskazań). Poziom zgodności: 8,7 (1,4)</li> <li>Odpowiedź na leczenie należy ocenić po <math>\geq 3</math> mies. ciągłego stosowania terapii biologicznej. Kryteria odpowiedzi to: spadek BASDAI <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 2</math> jdn (0-10) albo spadek ASDAS <math>\geq 1,1</math> jdn. Poziom zgodności: 8,9 (1,3)</li> </ol> <p><u>Zapalenie przyczepów ścięgien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z ŁZS rozpoznanie zapalenia przyczepów ścięgien należy postawić na podstawie objawów klinicznych (pomocne mogą być PDUS i MRI). Poziom zgodności: 9,0 (1,1)</li> </ol>				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>9. Aktywne zapalenie przyczepów ścięgien należy określić na podstawie objawów klinicznych, stosując zwalidowany wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgien oraz opinię reumatologa (pomocne mogą być PDUS i MRI), biorąc pod uwagę wpływ choroby na życie codzienne, sprawność fizyczną i jakość życia pacjenta. Poziom zgodności: 8,8 (1,3)</p> <p>10. Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z utrzymującym się (<math>\geq 3</math> mies) czynnym zapaleniem przyczepów ścięgien, którzy nie zareagowali na NLPZ oraz miejscowe wstrzyknięcia CS. Poziom zgodności: 8,2 (1,7)</p> <p><u>Zapalenie palców:</u></p> <p>11. U pacjentów z ŁZS rozpoznanie zapalenia palców należy postawić na podstawie objawów klinicznych (pomocne mogą być PDUS i MRI). Poziom zgodności: 9,4 (0,8)</p> <p>12. Aktywne zapalenie palców należy określić na podstawie objawów klinicznych, zgodnie z opinią reumatologa, uwzględniając obrzęk i tklwość oraz wpływ choroby na czynności życia codziennego, sprawność fizyczną i jakość życia pacjenta (pomocne mogą być PDUS i MRI). Poziom zgodności: 9,1 (1,1)</p> <p>13. Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z utrzymującym się (<math>\geq 3</math> mies) aktywną chorobą, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ, DMARD i <math>\geq 2</math> wstrzyknięcia CS (jeśli dotyczy). Poziom zgodności: 8,4 (1,7)</p> <p>14. Ocenę odpowiedzi należy przeprowadzić po 3 mies. Reakcja na leczenie jest oceniana po liczbie palców z aktywną chorobą (zmniejszenie liczby zajętych palców i upośledzenia czynnościowego świadczy o reakcji). Decyzja o kontynuacji leczenia powinna być oparta o opinię reumatologa (pomocne mogą być PDUS i MRI). Poziom zgodności: 8,7 (1,3)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p> <p><i>Rekomendacje w oparciu o ankietę wśród portugalskich reumatologów: rekomendacje oceniano w skali od 1 – nie zgadzam się, do 10 – całkowicie się zgadzam; przedstawiono średni poziom zgodności (SD)</i></p>

Skróty: ACR – American College of Rheumatology; ACR50 – American College of Rheumatology 50%; APR – apremilast; ASAS – Assessment of Spondyloarthritis international Society; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD, bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, np. inh bitor TNF, IL-17, IL-12/23 (ang. biological disease-modifying antirheumatic drugs); CASPAR – CIAssification criteria for Psoriatic ARthritis; cDMARDs; csDMARDs, kLMPCh, ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs); CRP – białko C-reaktywne; CS – kortykosteroidy (ang. corticosteroids); CSA – cyklosporyna A (ang. cyclosporin A); CZP – certolizumab pegol; DAPSA – disease activity psoriatic arthritis; DAS28 – Disease Activity Score 28; DMARD, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs); ETA – etanercept; EULAR – European League Against Rheumatism; GKS – gl kortykosteroidy; GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IA – dostawowo (ang. intraarticular); IL – interleukina; IL-12/23i – interleukin-12/23 inh bitor; IL-17i – interleukin-17 inhibitor; JAK – kinaza Janus; LEF – leflunomid; ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; MDA – minimalna aktywność choroby (ang. minimal disease activity); mNY – modified New York criteria; MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging); MTX – metotreksat (ang. methotrexate); NFP – National Psoriasis Foundation; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; OB – odczyn Biernackiego; p.o. – doustnie; PDE-4i – phosphodiesterase 4 inh bitor (apremilast); PDUS – power Doppler ultrasound; PGA – patient global assessment; PsA – Psoriatic Arthritis; PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria; PSR – Portuguese Society of Rheumatology; RTG – zdjęcie rentgenowskie; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; SD – standard deviation; SEC – secukinumab; SIR – Italian Society of Rheumatology; SpA – spondyloartropatia osiowa; SSR – Spanish Society of Rheumatology; SSZ – sulfasalazine; tDMARD, tsDMARD, usLMPCh – ukierunkowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs); TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor); TNFi – tumor necrosis factor inhibitor; USG – ultrasonografia; UST – ustekinumab; VAS – Visual Analogue Scale; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka- Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n med. Lidia Ostanek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poza programem lekowym w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna.</li> <li>W programach lekowych: Inhibitory TNF<math>\alpha</math>, Inhibitory IL17, Ustekinumab, Tofacytynib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna</li> <li>Inhibitory TNF<math>\alpha</math></li> <li>Inhibitory IL-17</li> <li>Tofacytynib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metotreksat</li> <li>leflunomid</li> <li>sulfasalazyna</li> <li>Leki biologiczne j JAKi w programie NFZ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby: MTX, leflunomid, sulfasalazyna</li> <li>Inhibitory TNF-alfa</li> <li>Inhibitory IL-17</li> <li>Tofacytynib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Methotrexat, Sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna</li> <li>Inhibitory TNFalfa</li> <li>Inhibitory IL-17</li> <li>Inhibitory JAK</li> </ul>
<b>Technologia najtańsza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poza programem lekowym w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna.</li> <li>W programach lekowych: Inhibitory TNF<math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby</li> <li>Inhibitory TNF<math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metotreksat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby: MTX, leflunomid, sulfasalazyna</li> <li>Inhibitory TNF-alfa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Methotrexat, Sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna</li> <li>Inhibitory TNFalfa</li> </ul>
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W programach lekowych: Inhibitory TNF<math>\alpha</math>, Inhibitory IL17, Ustekinumab, Tofacytynib</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metotreksat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory IL-17</li> <li>Tofacytynib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Methotrexat, Sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna</li> <li>Inhibitory TNFalfa</li> </ul>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<p>Nowoczesne terapie biologiczne są stosowane w ramach programu lekowego łuszczycowego zapalenia stawów – obecnie bez ograniczeń administracyjnych. Pozostałe leki są stosowane zgodnie z wytycznymi EULAR i PTR jako leki z grupy Rx, na refundację. Obecnie nie widzę problemów.</p>	<p>Chorzy na aktywną postać łuszczycowego zapalenia stawów mają często stosowane leczenie niezgodne z obowiązującymi europejskimi rekomendacjami wymagające zmiany zasad terapii np. poprzez włączenie metotreksatu w postaci obwodowej a dopiero potem po nieskuteczności tej terapii kwalifikację do programu lekowego co znacznie wydłuża czas do włączenia skutecznego leczenia i zmniejsza efektywność</p>	<p>Ogólna niechęć chorych do leczenia, także klasycznymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, głównie metotrexatem. Ograniczona dostępność do reumatologów. W przypadku leków biologicznych ograniczona dostępność do ośrodków terapii biologicznej. Dziwne i niejednoznaczne zapisy programu lekowego, prawdopodobnie zrozumiałe tylko dla jego autorów, a wyraźnie odbiegające od</p>	<p>Pacjenci z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów często leczeni są niezgodnie z obowiązującymi rekomendacjami europejskimi np. poprzez wymóg włączenia MTX w postaci obwodowej ŁZS, a dopiero po nieskuteczności tego leczenia rozpoczynają ich kwalifikację do programu lekowego NFZ, co niepotrzebnie wydłuża czas do włączenia skutecznego leczenia i zmniejsza efektywność tej terapii. Duża</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciągle jeszcze jest zbyt niska wiedza u części praktykujących reumatologów na temat konieczności leczenia ŁZS zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR /Grappa, co jest przyczyną późnej i ograniczonej kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego ..</li> <li>Jest zbyt małą liczbą ośrodków prowadzących leczenie biologiczne, co istotnie utrudnia do nich</li> </ul>



Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka- Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n. med. Lidia Ostanek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
		<p>terapii. Znaczna część pacjentów ma rozpoznawane łuszczycowe zapalenie stawów po wielu latach trwania choroby, co również przekłada się na możliwości terapeutyczne i skuteczność terapii, ze względu na pojawienie się wielu schorzeń współistniejących będących wynikiem długotrwałego utrzymywania się procesu zapalnego.</p>	<p>rekomendacji europejskich o które oparta jest praktyka reumatologiczna w Polsce powodują dezorientację i niepewność lekarzy praktyków, także uzasadnione obawy o kary ze strony NFZ.</p>	<p>grupa pacjentów ma postawione rozpoznanie ŁZS po wielu latach aktywnego procesu chorobowego, co obniża skuteczność terapii, ze względu rozwój chorób współistniejących.</p>	<p>dostęp i w efekcie ogranicza możliwość objęcia leczeniem należnej liczby pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niedostateczna liczba praktykujących reumatologów i ich obciążenie pracą uniemożliwia zwiększenie liczby pacjentów objętych leczeniem biologicznym, które wymaga czasu, dodatkowego personelu, a także właściwych warunków lokalowych.</li> <li>Brak refundacji leflunomidu w ŁZS ogranicza dostępność tego leku u gorzej uposażonych pacjentów</li> <li>Zwiększenie liczby dostępnych, przebadanych, skutecznych i bezpiecznych leków w ŁZS umożliwi lepsze, bardziej ukierunkowane i skuteczniejsze leczenie.</li> </ul>
<p><b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b></p>	<p>Idealnym rozwiązaniem byłaby likwidacja programu lekowego i umożliwienie wejścia wszystkich leków na listy refundacyjne Rx.</p> <p>Wobec – jak rozumiem – braku takich możliwości, uważam że obecnie dostęp do leczenia w reumatologii jest dobry. Zmiany o które postuluję wiążą się przede wszystkim z obniżeniem kryteriów włączenia i większą decyzją lekarza co do kwalifikacji pacjenta do programu.</p>	<p>Opracowanie łatwych narzędzi przesiewowych w celu wczesnego wykrywania ŁZS.</p> <p>Kompleksowa opieka nad chorych z łuszczycą i ŁZS z oceną zmian wielonarządowych przez wielu specjalistów i ustaleniem indywidualnego programu terapeutycznego.</p> <p>Wprowadzenie stałych obowiązkowych konsultacji dermatologicznych i reumatologicznych u pacjentów z łuszczycą i bólami stawów oraz</p>	<p>Akcja propagująca korzyści wynikające z leczenia.</p> <p>Ułatwienie dostępu do specjalisty reumatologa.</p> <p>Ułatwienie dostępu do najtańszych leków biologicznych poprzez skierowanie ich do refundacji aptecznej z opisaniem wskazań i ewentualnym kontrolowaniem ich przestrzegania przez lekarzy praktyków (np. przez istniejące zespoły leczenia biologicznego), a pozostawienie w gestii zespołów tylko leków drogich.</p> <p>Weryfikacja wszystkich</p>	<p>Skoordynowana opieka nad chorych z łuszczycą i ŁZS w celu szybkiej diagnostyki i leczenia zmian narządowych i ustalenia indywidualnego programu terapeutycznego.</p> <p>Wprowadzenie obowiązkowych konsultacji dermatologicznych i reumatologicznych zgodnie z zaleceniami PTR i PTD, u pacjentów z łuszczycą i podejrzeniem lub rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć utworzenie większej liczby ośrodków leczenia biologicznego, w których zatrudniony personel skupiony byłby przede wszystkim na kwalifikacji i monitorowaniu stosowanego leczenia biologicznego.</li> <li>Jeśli nadal mamy polegać na aktualnie funkcjonującym systemie prowadzenia leczenia biologicznego być może należałoby rozważyć opcję wydawania leku w wydzielonych aptekach, na osobne zlecenie lekarskie (recepta?), natomiast aktualnie funkcjonujące</li> </ul>

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka- Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n. med. Lidia Ostanek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
		z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wyodrębnienie szybkiej ścieżki diagnostycznej dla chorych z podejrzeniem łuszczycowego zapalenia stawów.	zapisów programów lekowych obowiązujących w Polsce w zakresie reumatologii przez zespół doświadczonych reumatologów praktyków celem dostosowania ich do rekomendacji Europejskiej Ligi Antyreumatycznej (EULAR) które są regularnie uzupełniane i stanowią zdaniem ekspertów optymalne postępowanie w tych chorobach.		ośrodki odciążyć od całego dotychczasowego balasty obciążań związanych z dystrybucją leku
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Jest to nowoczesny lek o dobrym profilu bezpieczeństwa i tolerancji, rozszerzy portfolio w reumatologii oraz pozwoli na indywidualizację terapii.	Nie dostrzegam żadnych problemów.	Odbieganie zapisów programów lekowych od wyważonych rekomendacji europejskich (uwagi dotyczące łzs w tabeli) może spowodować że chory będzie niepotrzebnie otrzymywał leczenie które nie jest ani skuteczniejsze ani bezpieczniejsze od leków tradycyjnych (wręcz przeciwnie), ale za to prawdopodobnie bardzo drogie. Naturalnym jest wyolbrzymianie korzyści i pomijanie niebezpieczeństw w kampanii reklamowej firmy farmaceutycznej. Może wystąpić efekt nowości tzn stosowanie leku przed innymi uwzględnionymi w programie lekowym. W mojej ocenie programy lekowe nie przynoszą korzyści wszystkim chorym ze względu na pomijanie leków klasycznych, powodują nieuzasadnione wydatki ze strony NFZ, a jedynymi beneficjentami mogą się stać firmy farmaceutyczne.	Brak	Nie przewiduję problemów innych niż przy stosowaniu tofacytynibu

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka- Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n. med. Lidia Ostanek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	Nie widzę	Nie widzę możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii.	Opisano powyżej. Największe niebezpieczeństwo nadużyć daje program lekowy. Po dokonaniu korekty programów lekowych (dotyczy także innych wskazań) nie widzę możliwości nadużyć. Proponowane leczenie jest skuteczne i w miarę bezpieczne, a zastosowane w miejscu wskazanym przez EULAR przyniesie choremu istotne korzyści.	Brak	Nie sądzę aby pojawiły się nowe, w stosunku do już istniejących, możliwości nadużyć w planowanym programie leczenia.
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	Nie, ewentualnie kwalifikowani byliby tu pacjenci u których występują przeciwwskazania bądź niechęć do stosowania leków w formie iniekcji podskórnych.	Chorzy na bardzo aktywną postać ŁZS z silnymi dolegliwościami bólowymi, u których chcemy szybko uzyskać poprawę kliniczną i zmniejszenie dolegliwości bólowych. Młodzi chorzy planujący prokreację, gdyż krótki czas odstawienia leku przed planowaną prokreacją nie spowoduje zaostrzenia choroby. Do samo dotyczy chorych planujących zabieg operacyjny. Lek może być korzystny dla chorych prowadzący aktywny tryb życia, dużo podróżujących, dla których sposób przechowywania leku jest wygodniejszy niż leków biologicznych.	Chorzy po niepowodzeniu leczenia klasycznymi syntetycznymi i biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (zgodnie z badaniami). W chwili obecnej brak jest możliwości wskazania który lek może być preferowany u danego chorego, decydują przeciwwskazania. O kolejności zastosowania leków w programie lekowym powinna decydować cena.	Na pewno skorzystają pacjenci z bardzo aktywną postacią ŁZS i z silnymi dolegliwościami bólowymi, u których należy szybko uzyskać poprawę, a także pacjenci planujący prokreację lub zabieg operacyjny, ze względu na krótki czas odstawienia leku przed planowaną prokreacją lub zabiegiem. Ze względu na wygodniejszy sposób przechowywania tego leku niż leków biologicznych, lek może być korzystny dla chorych prowadzący aktywny tryb życia lub odbywających podróże.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacytynib jako lek doustny może być szczególnie przydatny u pacjentów, którzy nie mogą (np. z powodu niesprawności), lub mają inne problemy (opory psychiczne) z samodzielnym podawaniem u siebie leku, a mają ograniczony dostęp do ośrodków medycznych (np. duże odległości w aglomeracjach pozamiejskich, podróże).</li> <li>• Postać doustna leku wiąże się z mniejszym ryzykiem reakcji alergicznych po jego zastosowaniu.</li> <li>• Jest lekiem o b. szybkim efekcie terapeutycznym, w związku z czym może być zalecany w sytuacjach, kiedy uzyskanie szybkiego wyciszenia aktywności choroby ma istotne znaczenie kliniczne ( np. przed planowanym zabiegiem operacyjnym, u kobiet planujących ciążę, w stanach o szybkiej progresji</li> </ul>



Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka- Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n med. Lidia Ostanek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
					<p>zmian destrukcyjnych w stawach i gwałtownie postępującym inwalidztwie,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jest kolejną, cenną alternatywą w leczeniu chorych opornych na stosowane leczenie konwencjonalnymi LMPCH, i dostępnymi lekami biologicznymi czy tofacytynib, względnie mają objawy uniemożliwiające ich stosowanie (objawy alergii, nietolerancja)</li> <li>• Jest kolejnym lekiem, który może być stosowany u chorych, którzy wyczerpali inne dostępne możliwości leczenia</li> </ul>
<p><b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b></p>	<p>Najcięższe postaci łuszczycowego zapalenia stawów oraz postać osiowa łuszczycowego zapalenia stawów.</p>	<p>Osoby starsze z bardzo wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych lub po przebytych incydentach zakrzepowo-zatorowych. Chorzy z nawracającym zakażeniem Herpes zoster.</p>	<p>W chwili obecnej brak jakichkolwiek danych aby profilować chorych. Nieskuteczność leczenia można wykazać jedynie po zastosowaniu leku.</p>	<p>Pacjenci z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych lub po przebytych incydentach zakrzepowo-zatorowych, a także z nawracającym zakażeniem Herpes zoster.</p>	<p>Pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania upadacytynibu wymienione w CHPL (neutropenia &lt; 1000/mm<sup>3</sup>, limfopenia &lt; 500 mm<sup>3</sup>, Hb &lt; 8gd/l, ciąża, zaburzenia czynności wątroby klasy C wg Childa-Pugha, dzieci i młodzież &lt; 18 lat.) Pacjenci, którzy wykorzystali już wszystkie dostępne opcje terapii w ramach programu lekowego. Lek należy z ostrożnością rozważyć u pacjentów z uprzednio nie leczoną, utajoną gruźlicą, lub u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, u chorych z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, zapaleniem uchyłków w wywiadzie i uchyłkowatością jelit, dużym ryzykiem rozwoju nowotworu.</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 32) obecnie finansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej:
  - metotreksat;
  - sulfasalazyna;
  - cyklosporyna;
- w programie lekowym B.35.:
  - adalimumab;
  - certolizumab pegol;
  - etanercept;
  - golimumab;
  - infliksymab;
  - iksekizumab;
  - sekukinumab;
  - tofacytynib.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>							
<b>120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego</b>							
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	38,43	ryczałt	24,31
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	16,18	16,99	19,21	ryczałt	13,24
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	05909990730346	64,26	67,47	76,85	ryczałt	44,37
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (but.)	05909990111619	16,19	17,00	19,21	ryczałt	13,25
Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991303617	62,64	65,77	76,85	ryczałt	42,67
Trexan Neo, tabl., 2,5 mg	100 szt. (w pojemniku)	05909991303563	15,64	16,42	19,21	ryczałt	12,67
<b>120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego</b>							
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	05907626701852	16,49	17,31	22,27	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	73,22	76,88	88,31	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	97,63	102,51	115,63	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	146,45	153,77	169,19	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	195,26	205,02	222,14	ryczałt	3,41
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273	244,08	256,28	274,55	ryczałt	4,27
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303	292,90	307,55	326,97	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286	216,85	227,69	245,38	ryczałt	3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347	289,14	303,60	323,02	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	372,60	391,23	412,39	ryczałt	6,40
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	433,71	455,40	478,29	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	521,64	547,72	572,34	ryczałt	8,96
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	578,28	607,19	633,54	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	670,68	704,21	732,29	ryczałt	11,52
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	722,84	758,98	788,79	ryczałt	12,80
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	819,72	860,71	892,25	ryczałt	14,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	894,24	938,95	972,22	ryczałt	15,36
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	18,60	19,53	22,27	ryczałt	5,42
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	24,80	26,04	29,69	ryczałt	5,51
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	31,00	32,55	37,12	ryczałt	5,46
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	37,20	39,06	44,54	ryczałt	5,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	43,39	45,56	51,96	ryczałt	5,35
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	49,59	52,07	59,39	ryczałt	5,00
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	55,79	58,58	66,81	ryczałt	4,66
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	61,99	65,09	74,23	ryczałt	4,33

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	74,39	78,11	89,08	ryczałt	3,65
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	74,52	78,25	89,08	ryczałt	3,79
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	99,36	104,33	117,45	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	149,04	156,49	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	198,72	208,66	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	248,40	260,82	279,09	ryczałt	4,27
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	298,08	312,98	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	149,04	156,49	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	198,72	208,66	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	298,08	312,98	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	397,44	417,31	439,04	ryczałt	6,83
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	496,80	521,64	545,68	ryczałt	8,53
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	596,16	625,97	652,32	ryczałt	10,24
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	314,88	330,62	350,04	ryczałt	5,12
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17.5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346898	307,84	323,23	343,81	ryczałt	5,97
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	351,82	369,41	391,14	ryczałt	6,83
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	439,78	461,77	485,80	ryczałt	8,53
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	527,73	554,12	580,47	ryczałt	10,24
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	90,18	94,69	107,81	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	139,32	146,29	161,71	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	189,54	199,02	216,14	ryczałt	3,41

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	239,76	251,75	270,02	ryczałt	4,27
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05909991252885	290,52	305,05	324,47	ryczałt	5,12
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	66,42	69,74	81,16	ryczałt	3,20
<b>137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne</b>							
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	238,08	249,98	268,12	ryczałt	3,54
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946624	238,14	250,05	268,12	ryczałt	3,61
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990946426	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946525	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	46,72	49,06	32,17	ryczałt	26,89
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	250,01	262,51	268,12	ryczałt	16,06
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	62,45	65,57	67,03	ryczałt	12,22
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	124,68	130,91	134,06	ryczałt	14,53
<b>138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne</b>							
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	277,02	290,87	310,64	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	05909990336913	320,11	336,12	310,64	ryczałt	48,45
<b>12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego</b>							
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	05909990864423	45,20	47,46	56,94	ryczałt	3,20
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	05909990864416	23,22	24,38	29,05	ryczałt	4,76
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	05909990283323	48,17	50,58	58,10	ryczałt	5,16
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	05909990283316	24,14	25,35	29,05	ryczałt	5,73
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990283217	22,68	23,81	29,05	ryczałt	4,19
<b>Leki dostępne w ramach programu lekowego B.35</b>							
<b>1050.1, blokery TNF - adalimumab</b>							
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 w 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
<b>1104.0, Certolizumab pegol</b>							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	3018,06	3168,96	3168,96	bezpłatny	0
<b>1050.2, blokery TNF - etanercept</b>							
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 gaz ków	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 gaz ki 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
<b>1050.4, blokery TNF - golimumab</b>							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	2772,63	2911,26	2911,26	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>1050.3, blokery TNF - infliksimab</b>							
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
<b>1184.0, Iksekizumab</b>							
Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	2 wstrzykiwacze 1 ml	05909991282950	9280,85	9744,89	9744,89	bezpłatny	0
<b>1180.0, Sekukinumab</b>							
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	05909991203832	4464,99	4688,24	4688,24	bezpłatny	0
<b>1193.0, Tofacynib</b>							
Xeljanz, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907636977100	3096,82	3251,66	3251,66	bezpłatny	0



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
adalimumab certolizumab pegol etanercept golimumab infl ksymb iksekizumab sekukinumab tofacytynib	<p><i>U chorych na ŁZS, u których terapia ksLMPCh nie wykazała skuteczności i spełniają oni kryteria kwalifikacji do Programu lekowego leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (Załącznik B.35.) tj. chorych z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadawalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS stosowane mogą być bLMPCh tj.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, infliksymb, golimumab, certolizumab pegol);</i></li> <li>• <i>bLMPCh ukierunkowany na szlak IL-17 (sekukinumab, iksekizumab);</i></li> <li>• <i>inhibitor kinazy JAK (tofacytynib).</i></li> </ul> <p><i>Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu aktywnej i ciężkiej postaci ŁZS (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla upadacytynibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>adalimumab;</i></li> <li>• <i>certolizumab pegol;</i></li> <li>• <i>etanercept;</i></li> <li>• <i>golimumab;</i></li> <li>• <i>infliksymb;</i></li> <li>• <i>iksekizumab;</i></li> <li>• <i>sekukinumab;</i></li> <li>• <i>tofacytynib.</i></li> </ul>	<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 dla leku *Rinvoq (upadacytynib)* stosowanego w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, spełniający wszystkie poniższe kryteria: a) ustalone rozpoznanie ŁZS postawione na podstawie kryteriów CASPAR; b) aktywna i ciężka postać choroby; c) niezadowalająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.	Nie zgodna z kryteriami włączenia.	-
<b>Interwencja</b>	Upadacytynib (UPA)	Inna niż wymieniona.	-
<b>Komparatory</b>	Leki biologiczne finansowane obecnie w Programie lekowym B.35: • adalimumab (ADA) • certolizumab pegol (CER) • etanercept (ETA) • golimumab (GOL) • infliksymab (INF) • ksekizumab (IKS) • sekukinumab (SEK) • tofacytyn b (TOF)	Inne niż wymienione.	-
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z każdym 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).	nie dotyczy	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	nie dotyczy	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);</li> <li>• remisja choroby;</li> <li>• nawrót choroby;</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI);</li> <li>• ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych (enthesitis);</li> <li>• ocena zapalenia palców (dactylitis);</li> <li>• nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);</li> <li>• nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.	-
<b>Typ badań</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.	-
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).		
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).		
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji*).		
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Nie zgodny z założonymi.	-
Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).			
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne.	Nie zgodne z założonymi.	-
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	-

\* nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline, Embase i The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 21.01.2021 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (upadacitinib) i wskazania (psoriasis arthritis). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.06.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją SELECT-PsA 1 (McInnes 2020) oraz SELECT-PsA 2 (Mease 2020), w których upadacetynyb porównano

z placebo lub adalimumabem (SELECT-PsA 1) lub wyłącznie z placebo (SELECT-PsA 2) w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden nie biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (LMPCh). W AKL wnioskodawcy uwzględniono dodatkowe dane dla powyższych badań przedstawione w dokumencie EMA 2021.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z pozostałymi komparatorami, w związku z czym wnioskodawca przeprowadził dodatkowy przegląd systematyczny dla technologii alternatywnych w celu odnalezienia badań mogących posłużyć do porównania pośredniego. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 20 badań spełniających kryteria włączenia do metaanalizy sieciowej (NMA), w których w większości aktywne leczenie porównywano z placebo (szczegóły w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4):

- dla adalimumabu:
  - badanie ADEPT (Mease 2005);
  - badanie Genovese 2007;
- dla certolizumabu pegol:
  - badanie RAPID-PsA (Mease 2014);
- dla etanerceptu:
  - badanie Mease 2000;
  - badanie Mease 2004;
  - badanie Mease 2010;
- dla golimumabu:
  - badanie GO-REVEAL (Kavanaugh 2009);
- dla infliksymabu:
  - badanie IMPACT (Antoni 2005a);
  - badanie IMPACT 2 (Antoni 2005b);
- dla iksekizumabu:
  - badanie SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b) – badanie z aktywną grupą kontrolną ADA;
  - badanie SPIRIT-P1 (Mease 2017b) – badanie z aktywną grupą kontrolną ADA;
  - badanie SPIRIT-P2 (Nash 2017);
- dla sekukinumabu:
  - badanie EXCEED (McInnes 2020) – badanie z aktywną grupą kontrolną ADA;
  - badanie FUTURE 2 (McInnes 2015);
  - badanie FUTURE 3 (Nash 2018c);
  - badanie FUTURE 4 (Kivitz 2019);
  - badanie FUTURE 5 (Mease 2018);
  - badanie MAXIMISE (Baraliakos 2020);
- dla tofacytynibu:
  - badanie OPAL Beyond (Gladman 2017);
  - badanie OPAL Boarden (Mease 2017a) – badanie z aktywną grupą kontrolną ADA.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SELECT-PsA1 (McInnes 2020)  <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe</li> <li>- 4-ramienne</li> <li>- randomizowane w stosunku 1:1:1:1</li> <li>- podwójnie zaślepione</li> <li>- okres obserwacji: 24 tyg.</li> <li>- interwencje: UPA (upadacetynyb) w dawce 15 mg</li> <li>UPA w dawce 30 mg</li> <li>ADA (adalimumab) w dawce 40 mg</li> <li>PLC (placebo)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• kliniczne rozpoznanie ŁZS z objawami trwającymi co najmniej 6 miesięcy i spełnianie kryteriów CASPAR;</li> <li>• aktywna choroba na początku badania definiowana jako <math>\geq 3</math> tkliwe i obrzęknięte stawy;</li> <li>• obecność w badaniu przesiewowym <math>\geq 1</math> erozji w badaniu RTG lub <math>hs\text{-CRP} &gt; \text{GGN}</math>;</li> <li>• rozpoznanie aktywnej łuszczycy plackowatej lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź (brak skuteczności po co najmniej 12 tyg. terapii) na stosowany wcześniej lub obecnie co najmniej 1 nie biologiczny LMPCh przy maksymalnej tolerowanej dawce<sup>^</sup>;</li> <li>• jednoczesne leczenie nie biologicznymi LMPCh w momencie przystąpienia do badania - chorzy muszą przyjmować <math>\leq 2</math> nie biologiczne LMPCh<sup>^^</sup> (używanie MTX w połączeniu z LEF jest zabronione). Chorzy muszą zaprzestać stosowania LMPCh przed wizytą początkową<sup>^^^</sup>;</li> <li>• przyjmowanie NLPZ w stabilnych dawkach: acetaminofen/paracetamol, opiaty o małej mocy (tramadol lub połączenie acetaminofenu i kodeiny lub hydrokodonu), doustne kortykosteroidy (w dawce <math>\leq 10</math> mg/dobę odpowiednika prednizonu)#;</li> <li>• zaprzestanie stosowania opiatów (z wyjątkiem tramadolu lub połączenia acetaminofenu lub kodeiny i hydrokodonu) co najmniej 1 tydzień przed pierwszą dawką badanego leku i doustnej tradycyjnej medycyny chińskiej co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• wymagane jest leczenie co najmniej jednym z następujących leków podstawowych (tam, gdzie jest to wymagane tylko przez lokalne wymagania): nie biologicznymi LMPCh, NLPZ, paracetamolem, opiatami o małej sile działania (tramadol lub połączenie acetaminofenokodeiny lub hydrokodonu) lub doustne</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź ACR20 (12 tyg.);</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana wyniku HAQ-DI (12 tyg.);</li> <li>• Odsetek chorych uzyskujących wyn k sIGA=0 lub 1 i co najmniej 2-punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej (16 tyg.);</li> <li>• Wyn k PASI75 (dla chorych BSA-Ps <math>\geq 3\%</math> na początku badania) (16 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku skali PsA Sharp/van der Heijde Score (24 tyg.);</li> <li>• Odsetek chorych osiągających MDA (24 tyg.);</li> <li>• Odsetek chorych, u których ustąpiło zapalenie przyczepów ścięgniastych (LEI=0) (24 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR20 (non-inferiority UPA vs ADA) (12 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku PCS w SF-36 (12 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F (12 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR20 (superiority UPA vs ADA) (12 tyg.);</li> <li>• Odsetek chorych, u których ustąpiło zapalenie palców (LDI=0) (24 tyg.);</li> <li>• Zmiana w ocenie bólu (w skali NRS) (superiority UPA vs ADA) (12 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku HAQ-DI (superiority UPA vs ADA) (12 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku kwestionariusza SAPS (16 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR50 (12 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR70 (12 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR20 (2 tyg.)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>kortykosteroidy (w ustalonych dawkach);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w wielu rozrodczym: negatywny wyn k testu ciążowego w surowicy podczas badania przesiewowego (w przypadku wyniku granicznego, istnieje konieczność ponownego wykonania testu <math>\geq 3</math> dni później) oraz negatywny wynik testu ciążowego z moczu podczas wizyty;</li> <li>kobiety po menopauzie, trwałej sterylizacji chirurgicznej lub w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie przynajmniej jednej skutecznej metody kontroli urodzeń określonej w protokole od wizyty początkowej do co najmniej 150 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego podskórnie (ADA) oraz 30 dni po ostatniej dawce leku podawanego doustnie (UPA);</li> <li>podpisanie i opatrzenie datą świadomej zgody zatwierdzonej przez Niezależny Komitet ds. Etyki (IEC)/Instytucjonalną Radę Rewizyjną (IRB) w przypadku uczestników z Japonii &lt;20 r. ż., konieczne jest podpisanie zgody przez rodzica lub opiekuna prawnego.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów (N=1 704): UPA 15: 429 UPA 30: 423 ADA: 429 PLC: 423</p>	
<p>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe</li> <li>3-ramienne</li> <li>randomizowane</li> <li>podwójnie zaślepione</li> <li>okres obserwacji: badanie w toku (w publikacji podano wyniki dla 24 tyg).</li> <li>interwencje: UPA w dawce 15 mg UPA w dawce 30 mg PLC (placebo)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>kliniczne rozpoznanie ŁZS i spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywna choroba definiowana jako <math>\geq 3</math> tkliwe (na podstawie oceny 68 stawów) i obrzęknięte stawy (na podstawie oceny 66 stawów);</li> <li>rozpoznanie aktywnej łuszczycy plackowatej lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie co najmniej jednym biologicznym LMPCh przez okres co najmniej 12 tygodni;</li> <li>zaprzestanie stosowania wszystkich bLMPCh przed podaniem pierwszej dawki badanego leku<sup>^^</sup>;</li> <li>leczenie <math>\leq 2</math> nie biologicznymi LMPCh w trakcie badania w ściśle określonych dawkach (z wyjątkiem połączenia metotreksatu i leflunomidu);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź ACR20 (12 tyg.);</li> <li>Zmiana wyniku HAQ-DI (12 tyg.);</li> <li>Odsetek chorych uzyskujących wyn k sIGA=0 lub 1 i co najmniej 2-punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej (16 tyg.);</li> <li>Wyn k PASI75 (dla chorych BSA-Ps <math>\geq 3\%</math> na początku badania) (16 tyg.);</li> <li>Odsetek chorych osiągających MDA (24 tyg.);</li> <li>Odsetek chorych, u których ustąpiło zapalenie przyczepów ścięgniastych (LEI=0) (24 tyg.);</li> <li>Zmiana wyniku PCS w SF-36 (12 tyg.);</li> <li>Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F (12 tyg.);</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie stosowania LMPCh przed wizytą początkową#;</li> <li>• przyjmowanie stabilnych dawek NLPZ, acetaminofenu/ paracetamolu, opiatów o małej sile działania (tramadol lub połączenie acetaminofenu i kodeiny lub hydrokodonu), doustnych kortykosteroidów lub wziewnych kortykosteroidów w stabilnych warunkach medycznych, muszą one być stosowane w stałej dawce przez <math>\geq 1</math> tydzień przed wizytą początkową;</li> <li>• zaprzestanie stosowania opiatów (z wyjątkiem tramadolu lub połączenia acetaminofenu lub kodeiny i hydrokodonu) co najmniej 1 tydzień przed pierwszą dawką badanego leku i doustnej tradycyjnej medycyny chińskiej co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• negatywny wyn k testu ciążowego w surowicy podczas badania przesiewowego (kobiety w wieku rozrodczym), w przypadku wyniku granicznego, istnieje konieczność ponownego wykonania testu <math>\geq 3</math> dni później oraz negatywny wynik testu ciążowego z moczu podczas wizyty początkowej u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>• kobiety po menopauzie, trwałej sterylizacji chirurgicznej lub w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie przynajmniej jednej skutecznej metody kontroli urodzeń określonej w protokole od wizyty początkowej do co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki badanego leku;</li> <li>• mężczyźni aktywni seksualnie z partnerką (partnerkami) w wieku rozrodczym, muszą stosować antykoncepcję (określoną w protokole) od wizyty początkowej do co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki badanego leku;</li> <li>• podpisanie i opatrzenie datą świadomej zgody zatwierdzonej przez Niezależny Komitet ds. Etyki (IEC)/Instytucjonalną Radę Rewizyjną (IRB) w przypadku uczestników z Japonii &lt;20 r. ż., konieczne jest podpisanie zgody przez rodzica lub opiekuna prawnego.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów (N=641):            UPA 15: 211            UPA 30: 218            PLC: 212</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych, u których ustąpiło zapalenie palców (LDI=0) (24 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku kwestionariusza SAPS (16 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR50 (12 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR70 (12 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR20 (2 tyg.).</li> </ul>

#niewystarczająca odpowiedź na MTX definiowana jako  $\geq 15$  do  $\leq 25$  mg/tydzień; lub  $\geq 10$  mg/tydzień u chorych nietolerujących MTX w dawkach  $\geq 12,5$  mg/tydzień po całkowitym dostosowaniu dawki; dla chorych w Chinach, Korei, Malezji, Singapurze, Hongkongu (Chiny), Tajwanie i Japonii niewystarczająca odpowiedź na MTX była definiowana jako  $\geq 7,5$  mg/tydzień, SSZ, LEF,



cyklosporyna, apremilast, bukylamina lub iguratimod lub chory ma nietolerancję lub przeciwwskazanie do stosowania LMPCh zgodnie z definicją badacza, leczenie  $\leq 2$  nie biologicznymi LMPCh (z wyjątkiem kombinacji MTX i leflunomid). Dozwolone były: MTX, sulfasalazyna, leflunomid, apremilast, hydroksychlorochina, bukylamina lub iguratimod stosowane przez  $\geq 12$  tygodni przy stałej dawce przez  $\geq 4$  tygodnie przed wizytą początkową

^^okres wymywania:  $\geq 8$  tygodni dla LEF, jeśli nie zastosowano żadnej procedury wymywania lub przestrzegano procedury wymywania (tj. 11 dni wymywania z cholestyraminą lub 30 dni węglem aktywnym lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami);  $\geq 4$  tygodnie dla wszystkich pozostałych

\*kortykosteroidy wziewne dla stabilnych schorzeń są dozwolone, ale muszą być przyjmowane w stałej dawce przez  $\geq 1$  tydzień przed wizytą początkową

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 16.5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do metaanalizy sieciowej wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.6.1 AKL wnioskodawcy.

### Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach:

- ACR 20/50/70 (ang. *American College of Rheumatology criteria*) – odpowiedź na leczenie oceniana jako zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% wartości 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego lub lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niepełnosprawności, stężenia wskaźników CRP lub OB. Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie wg ACR20, ACR50 i ACR70 świadczy o większej skuteczności leczenia.
- PASI 75/90/100 (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – skala jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe. W badaniach klinicznych stosuje się wskaźnik PASI 75 oraz PASI 90, co oznacza odpowiednio 75-procentową i 90-procentową redukcję zmian po zastosowanym leczeniu.
- Kwestionariusz SF-36 (ang. *the Short Form (36) Health Survey*) ocenia jakość życia w chorobie. Ankieta SF-36 zawiera 36 pytań podzielonych na 8 kategorii, które oceniają ból, funkcjonowanie fizyczne, ogólny stan zdrowia, zmęczenie/witalność, zdrowie psychiczne, funkcjonowanie społeczne i ograniczenia spowodowane problemami natury fizycznej lub psychicznej. SF-36 jest miarą ogólną, w której możliwe są porównania różnych chorób. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
- Skala oceny niepełnosprawności HAQ-DI (ang. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) obejmuje ocenę czynności drobnego ruchu kończyn górnych, czynności ruchowe kończyn dolnych i czynności, które dotyczą zarówno kończyn górnych, jak i dolnych. Kwestionariusz przedstawia 20 czynności, które pacjent ocenia w 4-stopniowej skali pod względem trudności jaką sprawia choremu wykonanie opisanego działania. Wskaźnik niepełnosprawności od 0 (brak niepełnosprawności) do 3 (bardzo poważna niepełnosprawność). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
- Skala NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) dotycząca bólu – numeryczna skala oceny obejmuje punktację z zakresu od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, natomiast 10 – najgorszy wyobrażalny ból. Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasienia choroby.
- Skala FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) – miara oceniająca zgłaszane przez pacjenta zmęczenie oraz jego wpływ na codzienne funkcjonowanie, skalę tę można stosować niezależnie od rozważanej choroby. Kwestionariusz zawiera 13 pytań punktowanych w skali od 0 do 4. Maksymalny wynik w skali FACIT-F to 52 punkty. Kwestionariusz powinien być wypełniany przez pacjenta podczas wizyty przed wykonaniem zabiegów/procedur. Różnica istotna klinicznie – 4 punkty. Im wyższy wynik tym lepszy stan zdrowia pacjenta.
- Minimalna aktywność choroby – pacjenci spełniający co najmniej 5 z następujących kryteriów: tkliwość/ból stawów  $\leq 1$ , opuchnięta liczba stawów  $\leq 1$ ; wynik w skali PASI  $\leq 1$ ; lub zajęcie powierzchni ciała przez łuszczycę  $\leq 3\%$ ; ocena bólu  $\leq 15$  mm w skali VAS; ogólna ocena pacjenta  $\leq 20$  mm w skali VAS; wynik w skali HAQ-DI  $\leq 0,5$ ; wynik w skali LEI  $\leq 1$ . Spełnienie poszczególnych kryteriów oznacza lepszy stan zdrowia pacjenta.

- **Skala sIGA** (lub sPGA) (ang. *static Investigator Global Assessment*) – statyczna globalna ocena lekarza, skala służąca do oceniania aktywności choroby w zakresie redukcji łuszcycowych zmian skórnych, wynik sPGA=0 oznacza całkowite wyeliminowanie łuszcycowych zmian skórnych, wynik sPGA=0/1 - obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych.
- **Skala SAPS** (ang. *Self-Assessment of Psoriasis Symptoms*) – 11-punktowa skala samooceny objawów łuszczycy, w której chory ocenia m.in. ból, swędzenie, zaczerwienienie, łuszczenie, krwawienie, bóle stawów.
- **Zmodyfikowana skala Sharpa mTSS** (ang. *Modified Total Sharp Score*) – w metodzie tej oceną objętych jest 15 lokalizacji w obrębie rąk i nadgarstków oraz sześć lokalizacji w obrębie stóp. W każdym miejscu osobno oceniane są erozje stawów oraz zmiany przestrzeni stawowych. Wynik oceny skali mTSS mieści się w zakresie od 0-448 punktów. Im wyższy wynik tym większy stopień zaawansowania choroby.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanych badań SELECT-PsA 1 oraz SELECT-PsA 2 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną badania charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego, z wyjątkiem domeny dotyczącej utajnienia kodu randomizacji, dla której ryzyko określono jako niejasne. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy na podstawie narzędzia RoB 2**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
SELECT-PsA 1	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie
SELECT-PsA 2	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Włączone do NMA badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania;*
- *Populacja w badaniach włączonych do NMA nieznacznie różniła się między poszczególnymi badaniami (m.in. w zakresie kryteriów włączenia, danych demograficznych czy liczebności);*
- *Nie ze wszystkich badań była możliwość ekstrakcji wyników dla tych samych punktów końcowych. W związku z tym dla różnych punktów końcowych przeprowadzana była ekstrakcja z różnej liczby badań;*
- *Wszystkie badania były randomizowane i podwójnie zaślepione z wyjątkiem badania SPIRIT-H2H, które było badaniem typu open-label, wiąże się z tym ryzyko niepewności;*
- *Część wyników została odczytana z wykresów w związku z czym wiąże się ryzyko niepewności;*
- *Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA i komparatorów dla okresu obserwacji dłuższego niż 24 tygodnie, ze względu na brak danych dla wspólnej referencji (PLC) dla dłuższego okresu obserwacji. W większości badań włączonych do analizy po określonym czasie choroby przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancje czynną. (...);*
- *Zależnie od punktu końcowego, przedstawione w raporcie wyniki NMA były do pewnego stopnia ograniczone przez niedostatek dostępnych danych z badań klinicznych u chorych z ŁZS (mała liczba włączonych badań dla danego komparatora lub brak prezentacji danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia). Dlatego też wyniki NMA należy rozpatrywać z ostrożnością;*

- *W ramach NMA nie była wykonywana szczegółowa analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt niedostępności wyników jednakowych okresów obserwacji dla poszczególnych badań. 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). W związku z powyższym w analizie wykonano porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS, SEK oraz TOF) na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych.*

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych ograniczeń poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

#### 4.1.4. **Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących upadacytynib z certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, iksekizumabem i sekukinumabem czy tofacytynibem. Dlatego też, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, porównawcza ocena UPA względem wybranych komparatorów została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego (NMA). Należy jednak mieć na uwadze, że porównanie pośrednie (w tym NMA) cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki NMA należy traktować z większą ostrożnością. Wyniki dla UPA dla punktów rozpatrywanych w ramach NMA zostały uwzględnione na podstawie danych z badania SELECT-PsA 1 oraz SELECT-PsA 2;*
- *Dla UPA w leczeniu ŁZS odnaleziono tylko 2 opublikowane randomizowane badania kliniczne. W związku z tym liczebność populacji stosującej UPA i objętej obserwacją jest umiarkowana (...);*
- *Wyniki badania SELECT-PsA 1 ekstrahowano z abstraktu konferencyjnego ze względu na brak opublikowanej pełnej publikacji;*
- *W badaniu SELECT-PsA 1 ocenę w ramach fazy randomizowanej dla odpowiedzi ACR prowadzono po 12 i 24 tygodniach leczenia ze względu na brak innych danych. Zgodnie z ChPL Rinvoq odpowiedź kliniczna powinna wystąpić w czasie do 16 tygodni;*
- *Dla zachowania spójności obliczeń wyniki z badania SELECT-PsA 2 również ekstrahowano dla okresów obserwacji 12 i 24 tygodni. Zgodnie z ChPL Rinvoq odpowiedź kliniczna powinna wystąpić w czasie do 16 tygodni;*
- *Populacja chorych uczestnicząca w badaniach jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do Programu lekowego B.35;*
- *W raporcie nie uwzględniono wyników dla fazy przedłużonej badań, gdyż wyniki te były dostępne wyłącznie dla grupy chorych, którzy kontynuowali stosowanie UPA w raporcie EMA 2021;*
- *Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów.*

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych ograniczeń poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy klinicznej w ramieniu stosującym upadacytynib uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy stosującej UPA w dawce 15 mg na dobę, co jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq oraz zapisami proponowanego programu lekowego.

Wyniki badań pierwotnych – SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania UPA vs ADA oraz UPA vs PLC dla zmiennych dychotomicznych**

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs.	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PLC	UPA vs ADA	UPA vs PLC
				n/N (%)			OR (95% CI), wartość p	
ACR20	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	2 tyg.	121/429 (28,2)*	130/429 (30,3)*	51/423 (12,1)*	0,90 (0,67; 1,21) bd	<b>2,87 (2,00; 4,11)</b> p<0,001**
			12 tyg.	303/429 (70,6)*	279/429 (65,0)*	153/423 (36,2)*	1,29 (0,97; 1,72) p=0,0815***	<b>4,24 (3,18; 5,66)</b> p<0,001**
		EMA 2021	24 tyg.	315/429 (73,4)*	288/429 (67,1)*	191/423 (45,2)*	<b>2,44 (1,83; 3,24)</b> p<0,05^	<b>3,36 (2,52; 4,47)</b> p<0,05**
	SELECT PsA-2	Mease 2020	2 tyg.	69/211 (32,7)	nd	23/212 (10,8)	nd	<b>3,99 (2,37; 6,71)</b> p <0,001**
			12 tyg.	120/211 (56,9)	nd	51/212 (24,1)	nd	<b>4,16 (2,75; 6,31)</b> p <0,001**
			24 tyg.	125/211 (59,2)*	nd	43/212 (20,3)*	nd	<b>5,71 (3,71; 8,81)</b> p ≤0,05**
ACR50	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	12 tyg.	161/429 (37,5)*	161/429 (37,5)*	56/423 (13,2)*	1,00 (0,76; 1,32) bd	<b>3,94 (2,80; 5,54)</b> p<0,001**
		EMA 2021	24 tyg.	225/429 (52,4)*	190/429 (44,3)*	80/423 (18,9)*	<b>1,39 (1,06; 1,82)</b> p<0,05**	<b>4,73 (3,47; 6,44)</b> p<0,05**
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	12 tyg.	67/211 (31,8)	nd	20/212 (9,4)*	nd	<b>9,40 (4,68; 18,89)</b> p <0,001**
			24 tyg.	81/211 (38,4)*	nd	20/212 (9,4)*	nd	<b>5,98 (3,49; 10,24)</b> p ≤0,05**
ACR70	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	12 tyg.	67/429 (15,6)*	59/429 (13,8)*	10/423 (2,4)*	1,16 (0,79; 1,70) bd	<b>7,64 (3,88; 15,08)</b> p<0,001**
		EMA 2021	24 tyg.	123/429 (28,7)*	97/429 (22,6)*	22/423 (5,2)*	1,38 (1,01; 1,87)	<b>7,33 (4,55; 11,81)</b>

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs.	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PLC	UPA vs ADA	UPA vs PLC
				n/N (%)			OR (95% CI), wartość p	
							bd	p<0,05**
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	12 tyg.	18/211 (8,5)	nd	1/212 (0,5)	nd	19,68 (2,60; 148,81) p<0,001**
			24 tyg.	41/211 (19,4)*	nd	2/212 (0,9)*	nd	25,32 (6,04; 106,20) p≤0,05**
Częstość osiągnięcia minimalnej aktywności choroby	SELECT-PsA 1	Mclnnes 2020	24 tyg.	157/429 (36,6)*	143/429 (33,3)*	52/423 (12,3)*	1,15 (0,87; 1,53) bd	4,12 (2,90; 5,85) p<0,001**
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	24 tyg.	53/211 (25,1)	nd	6/212 (2,8)	nd	11,52 (4,83; 27,47) p<0,001*
PASI 75	SELECT-PsA 1	Mclnnes 2020	16 tyg.	134/214 (62,6)*	112/211 (53,1)*	45/211 (21,3)*	1,48 (1,01; 2,18) bd	6,18 (4,02; 9,50) p<0,001**
		EMA 2021	24 tyg.	137/214 (64,0)*	124/211 (58,8)*	56/211 (26,5)*	1,25 (0,84; 1,85) bd	4,92 (3,26; 7,45) p<0,05**
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	16 tyg.	68/130 (52,3)	nd	21/131 (16,0)	nd	5,75 (3,22; 10,26) p<0,001**
			24 tyg.	70/130 (53,8)*	nd	25/131 (19,1)*	nd	4,95 (2,84; 8,62) p≤0,05**
PASI 90	SELECT-PsA 1	Mclnnes 2020	16 tyg.	82/214 (38,3)*	82/211 (38,9)*	26/211 (12,3)*	0,98 (0,66; 1,44) bd^^	4,42 (2,70; 7,25) p<0,001**
		EMA 2021	24 tyg.	89/214 (41,6)*	95/211 (45,0)*	35/211 (16,6)*	0,87 (0,59; 1,28) bd	3,58 (2,28; 5,63) p<0,05**
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	16 tyg.	45/130 (34,6)*	nd	11/131 (8,4)*	nd	5,78 (2,82; 11,81) p≤0,05**
			24 tyg.	47/130 (36,2)*	nd	9/131 (6,9)*	nd	7,68 (3,57; 16,51) p≤0,05**
PASI 100	SELECT-PsA 1	Mclnnes 2020	16 tyg.	51/214 (23,8)*	42/211 (19,9)*	15/211 (7,1)*	1,26 (0,79; 2,00)^^^ bd	4,09 (2,22; 7,54) p<0,001**
		EMA 2021	24 tyg.	57/214 (26,6)*	58/211 (27,5)*	21/211 (10,0)*	0,96 (0,62; 1,47) bd	3,28 (1,91; 5,65) p<0,05**
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	16 tyg.	33/130 (25,4)*	nd	8/131 (6,1)*	nd	5,23 (2,31; 11,84) p≤0,05**
			24 tyg.	29/130 (22,3)*	nd	6/131 (4,6)*	nd	5,98 (2,39; 14,97) p≤0,05**

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs.	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PLC	UPA vs ADA	UPA vs PLC
				n/N (%)			OR (95% CI), wartość p	
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych	SELECT-PsA 1	Mclnnes 2020	24 tyg.	145/270 (53,7)*	125/265 (47,2)*	78/241 (32,4)*	1,30 (0,93; 1,82) bd	<b>2,42 (1,69; 3,48)</b> <b>p&lt;0,001**</b>
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	12 tyg.	52/133 (39,1)	nd	29/144 (20,1)	nd	<b>2,55 (1,49; 4,35)</b> <b>p &lt;0,001*</b>
Ustąpienie zapalenia palców	SELECT-PsA 1	Mclnnes 2020	24 tyg.	104/136 (76,5)*	94/127 (74,0)*	50/126 (39,7)*	1,14 (0,65; 2,00) bd	<b>4,94 (2,90; 8,42)</b> <b>p&lt;0,001**</b>
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	12 tyg.	35/55 (63,6)	nd	23/64 (35,9)	nd	<b>3,12 (1,47; 6,60)</b> <b>p &lt;0,001*</b>
Częstość występowania odpowiedzi w skali sIGA	SELECT-PsA 1	Mclnnes 2020	16 tyg.	b/d (41,9)*	b/d (38,5)*	b/d (10,9)*	OR niemożliwe do obliczenia, brak danych dot. IS	<b>OR niemożliwe do obliczenia</b> <b>p &lt;0,001**</b>
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	16 tyg.	63/171 (36,8)	nd	15/163 (9,2)	nd	<b>5,76 (3,11; 10,65)</b> <b>p &lt;0,001*</b>

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

\*\*\*wartość podana w EMA p=0,0815 *superiority*

^wartość podana w publikacji

^^na podstawie publikacji EMA 2021

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania UPA vs ADA oraz UPA vs PLC dla zmiennych ciągłych**

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs.	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PLC	UPA vs ADA	UPA vs PLC
				Zmiana względem wartości początkowej (SD)			MD (SD), wartość p	
Ocena niepełnosprawności wg HAQ-DI	SELECT-PsA 1	Mclnnes 2020	12 tyg.	-0,42 (bd)	-0,34 (b/d)	-0,14 (bd)	niemożliwe do obliczenia, <b>p&lt;0,05*</b>	niemożliwe do obliczenia, <b>p &lt;0,001*</b>
		EMA 2021	24 tyg.	-0,51 (b/d)	-0,39 (b/d)	-0,19 (b/d)	niemożliwe do obliczenia, <b>p&lt;0,05*</b>	niemożliwe do obliczenia, <b>p&lt;0,05*</b>
	SELECT PsA-2	Mease 2020	12 tyg.	<u>LSM (95% CI):</u> -0,30 (-0,37; -0,24)	nd	<u>LSM (95% CI):</u> -0,10 (-0,16; -0,03)	nd	<u>LSMD (95% CI):</u> <b>-0,21 (-0,30; -0,12)*</b> <b>p&lt;0,001*</b>
Jakość życia wg SF-36 PCS	SELECT-PsA 1	Mclnnes 2020	12 tyg.	7,86 (b/d)	6,82 (b/d)	3,219 (b/d)	niemożliwe do obliczenia, brak danych dot. IS	niemożliwe do obliczenia, <b>p &lt;0,001*</b>
		EMA 2021	24 tyg.	9,82 (b/d)	7,80 (b/d)	4,26 (b/d)	niemożliwe do obliczenia, brak danych dot. IS	niemożliwe do obliczenia, <b>p&lt;0,05*</b>



Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs.	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PLC	UPA vs ADA	UPA vs PLC
				Zmiana względem wartości początkowej (SD)			MD (SD), wartość p	
	SELECT PsA-2	Mease 2020	12 tyg.	<u>LSM (95% CI):</u> 5,2 (4,1; 6,2)	nd	<u>LSM (95% CI):</u> 1,6 (0,6; 2,7)	nd	<u>LSMD (95% CI):</u> 3,5 (2,1; 5,0)* p<0,001*
Ocena bólu w skali NRS	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	12 tyg.	-2,3 (b/d)	-2,3 (b/d)	-0,9 (b/d)	niemożliwe do obliczenia, wynik nieistotny statystycznie**	niemożliwe do obliczenia, p <0,001*
Ocena zmęczenia w skali FACIT-F	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	12 tyg.	6,3 (b/d)	5,7 (b/d)	2,8 (b/d)	niemożliwe do obliczenia, brak danych dot. IS	niemożliwe do obliczenia, p <0,001*
	SELECT PsA-2	Mease 2020	12 tyg.	<u>LSM (95% CI):</u> 5,0 (3,8; 6,1)	nd	<u>LSM (95% CI):</u> 1,3 (0,1; 2,5)	nd	<u>LSMD (95% CI):</u> 3,7 (2,0; 5,4)* p<0,001*
Ocena objawów łuszczycy wg SAPS	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	16 tyg.	-25,3 (b/d)	-22,7 (b/d)	-8,2 (b/d)	niemożliwe do obliczenia, brak danych dot. IS	niemożliwe do obliczenia, p <0,001*
	SELECT PsA-2	Mease 2020	16 tyg.	<u>LSM (95% CI):</u> -24,4 (-27,5; -21,2)	nd	<u>LSM (95% CI):</u> -1,5 (-4,7; 1,8)	nd	<u>LSMD (95% CI):</u> -22,9 (-27,4; -18,4)* p<0,001*
Progresja radiologiczna wg skali mTSS	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	24 tyg.	-0,04 (b/d)	0,01 (b/d)	0,25 (b/d)	niemożliwe do obliczenia, brak danych dot. IS	niemożliwe do obliczenia, p <0,001*
Ocena nadżerek	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	24 tyg.	-0,03 (b/d)	0,01 (b/d)	0,12 (b/d)	niemożliwe do obliczenia, brak danych dot. IS	niemożliwe do obliczenia, p <0,001*
Ocena zwężenia szpary stawowej	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	24 tyg.	0 (b/d)	-0,02 (b/d)	0,1 (b/d)	niemożliwe do obliczenia, brak danych dot. IS	niemożliwe do obliczenia, p <0,001*

\*wartość podana w publikacji

\*\*informacja podana w publikacji

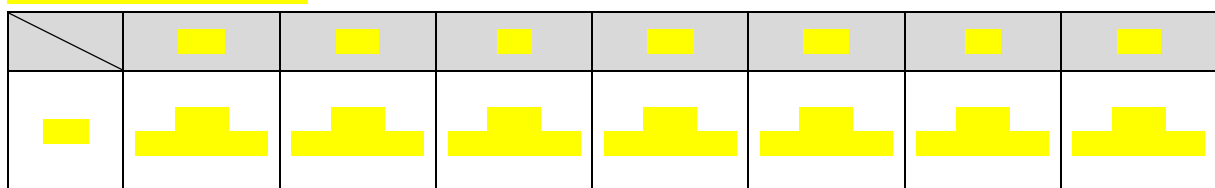
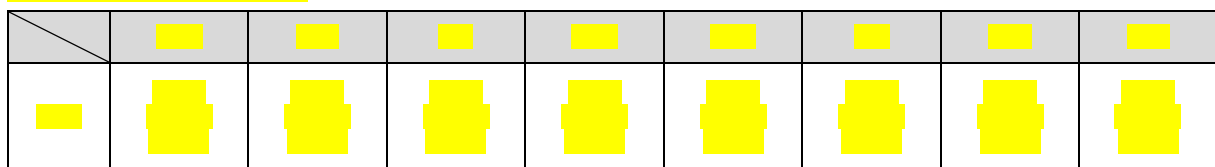
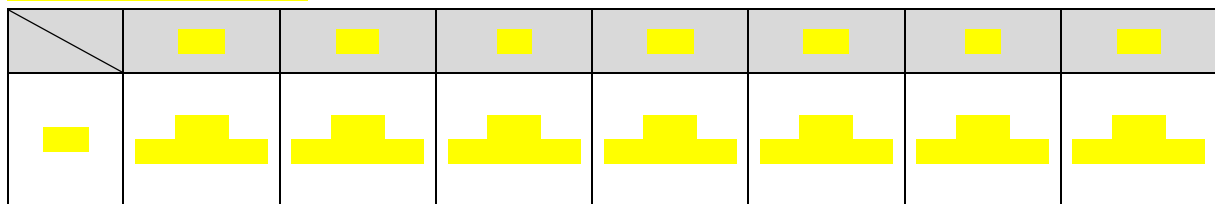
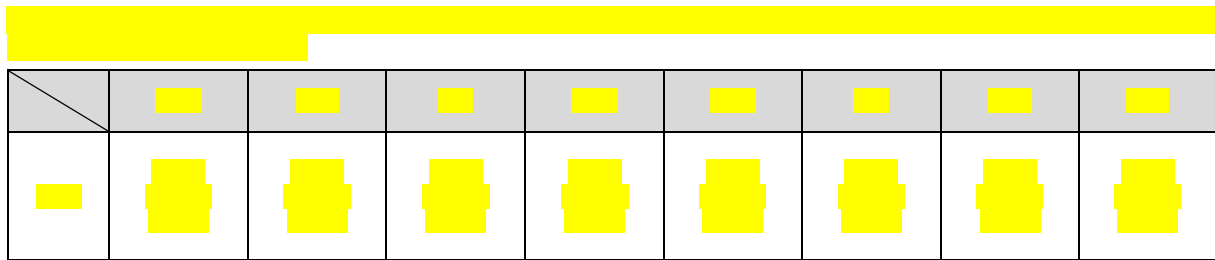
Skróty: LSM – średnia mierzona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD – różnica średnich mierzonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference)

W badaniu SELECT-PsA 1 w grupie przyjmującej upadacytynib (UPA) w porównaniu do grupy przyjmującej adalimumab (ADA) wykazano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu obserwacji, odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu oraz odpowiedzi PASI 75 w 16 tygodniu obserwacji. Ponadto wykazano istotnie statystycznie większą poprawę zdolności funkcjonalnych chorego w skali HAQ-DI w grupie UPA względem ADA, zarówno w okresie 12 jak i 24 tygodni obserwacji. Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W przypadku porównania UPA względem placebo (PLC), zarówno w badaniu SELECT-PsA 1 jak i SELECT-PsA 2, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść UPA.

Wyniki porównania pośredniego – metaanaliza sieciowa (NMA)

Zgodnie z AKL wnioskodawcy do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej UPA z lekami biologicznymi wskazanymi jako komparatory dla UPA w leczeniu ŁZS włączono badania randomizowane, które zostały poddane szczegółowej ocenie (szczegóły w rozdz. 4.6.1 AKL wnioskodawcy). (...) Głównym założeniem NMA było przeprowadzenie jej dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni. Przyjęte okresy obserwacji wynikają z faktu, iż zgodnie z zapisami zawartymi w Programie lekowym B.35 i ChPL-ach dla każdego leku biologicznego wskazany jest okres, po którym należy ocenić odpowiedź na leczenie. (...) NMA opiera się na statystyce bayesowskiej i stanowi rozszerzenie standardowych metod metaanalizy o możliwość jednoczesnego porównania wielu interwencji. Oparta jest na symulacji probabilistycznej przy użyciu metody Monte Carlo z wykorzystaniem symulatora próbek Gibbsa. (...) Metaanalizę przeprowadzono dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (ACR 20/50/70 oraz PASI 75/90/100), oceny niepełnosprawności wg HAQ-DI oraz stopnia zmęczenia wg FACIT-F.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]



#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 31. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa na podstawie badań pierwotnych SELECT-PsA 1 oraz SELECT-PsA 2

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs.	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PLC	UPA vs ADA	UPA vs PLC
				n/N (%)			OR (95% CI), wartość p	
Zgony ogółem	SELECT-PsA 1	MclInnes 2020	24 tyg.	0/429 (0)	0/429 (0)	1/423 (0,2)*	n/o	0,13 (0,003; 6,73)
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	24 tyg.	0/211 (0)	nd	1/212 (0,5)**	nd	0,136 (0,003; 6,853)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	SELECT-PsA 1	MclInnes 2020	24 tyg.	14/429 (3,3)	16/429 (3,7)	13/423 (3,1)	0,87 (0,42; 1,81)	1,06 (0,49; 2,29)
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	24 tyg.	12/211 (5,7)	nd	4/212 (1,9)	nd	<b>OR=3,14 (0,99; 9,88)^</b> <b>RD=0,04 (0,002; 0,07)</b> <b>NNH=25 (14; 500)</b>
Zdarzenia niepożądane ogółem	SELECT-PsA 1	MclInnes 2020	24 tyg.	287/429 (66,9)	278/429 (64,8)	252/423 (59,6)	1,10 (0,83; 1,46)	<b>1,37 (1,04; 1,81)</b> <b>NNH=14 (7; 100)</b>
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	24 tyg.	135/211 (64,0)	nd	139/212 (65,6)	nd	0,93 (0,63; 1,39)

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs.	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PLC	UPA vs ADA	UPA vs PLC
				n/N (%)			OR (95% CI), wartość p	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	SELECT-PsA 1	McInnes 2020	24 tyg.	13/429 (3,0)	0,58 (0,29; 1,16)	13/423 (3,1)	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,99 (0,45; 2,15)
	SELECT-PsA 2	Mease 2020	24 tyg.	15/211 (7,1)	nd	11/212 (5,2)	nd	1,40 (0,63; 3,12)

\*zatrzymanie akcji serca (zgon orzeczony z nieznanego przyczyny)

\*\* odnotowano jeden zgon w grupie placebo w związku z wypadkiem samochodowym

^wynik na granicy istotności statystycznej

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania UPA względem ADA. Z kolei dla porównania z placebo w grupie UPA istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane ogółem względem grupy PLC. W przypadku porównania z placebo w badaniu SELECT-PsA 2 w grupie stosującej UPA istotnie statystycznie częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem względem grupy stosującej PLC.

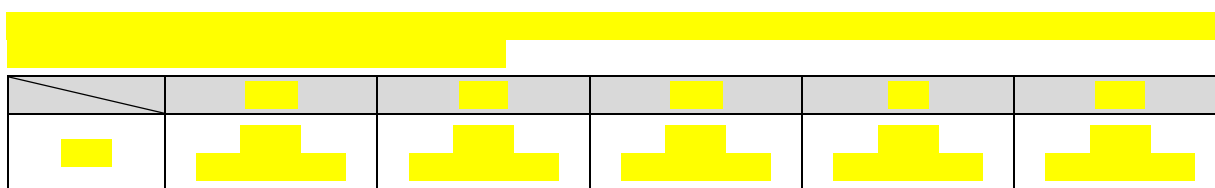
Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich grupach były zakażenia ogółem: dla porównania UPA z ADA odpowiednio 39,4% vs 34% (OR=1,26; 95% CI: 0,95; 1,66), oraz dla porównania UPA z PLC odpowiednio 39,4% vs 33,1% (OR=1,31; 95% CI: 0,99; 1,74; RD=0,06; 95% CI: -0,001; 0,13).

Dla porównania UPA względem ADA istotnie statystycznie rzadziej w grupie UPA występowały zaburzenia czynności wątroby, odpowiednio 9,1% vs 15,6% (OR=0,54; 95% CI: 0,36; 0,82; NNH=15; 95% CI: 10; 50).

Dla porównania UPA względem PLC w badaniu SELECT-PsA 1 istotnie statystycznie częściej w grupie UPA występowały zaburzenia czynności wątroby, odpowiednio 9,1% vs 3,8% (OR=2,54; 95% CI: 1,40; 4,63; NNH=20; 95% CI: 11; 50) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, odpowiednio 8,9% vs 1,4% (OR=6,75; 95% CI: 2,82; 16,15; NNH=14; 95% CI: 10; 20). W podziale na poszczególne zdarzenia w badaniu SELECT-PsA 2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami.

#### Wyniki porównania pośredniego – metaanaliza sieciowa (NMA)

W ramach NMA wnioskodawca przeprowadził porównanie wyłącznie dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.



Nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla pozostałych punktów końcowych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa, w związku z czym, w celach poglądowych, wnioskodawca zestawiał wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania poszczególnych terapii pochodzące z badań włączonych do metaanalizy sieciowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.



Tabela 33. Częstość występowania zgonów w czasie 24 tygodni dla UPA względem komparatorów (na podst. AKL wnioskodawcy, rozdz. 10.1)

Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N
<b>Zgony</b>									
SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	24	UPA	0 (0,0)	429	SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	24	ADA	0 (0,0)	429
					ADEPT (Mease 2005)			b/d (b/d)	151
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)			0 (0,0)	283
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)			0 (0,0)	101
					FUTURE 5 (Mease 2018)		SEK 300 mg	0 (0,0)	222
					GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)		SEK 150 mg	0 (0,0)	220
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)		GOL	2 (1,4)	146
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)		IKS	0 (0,0)	283
					SPIRIT-P2 (Nash 2017)			0 (0,0)	107
					OPAL Beyond (Gladman 2017)			0 (0,0)	122
					Mease 2004a		TOF	0 (0,0)	131
	ETA	0 (0,0)	101						
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	24	UPA	0 (0,0)	211	SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	24	ADA	0 (0,0)	429
					ADEPT (Mease 2005)			b/d (b/d)	151
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)			0 (0,0)	283
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)			0 (0,0)	101
					FUTURE 5 (Mease 2018)		SEK 300 mg	0 (0,0)	222
					GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)		SEK 150 mg	0 (0,0)	220
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)		GOL	2 (1,4)	146
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)		IKS	0 (0,0)	283
					SPIRIT-P2 (Nash 2017)			0 (0,0)	107
								0 (0,0)	122

Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N
					OPAL Beyond (Gladman 2017)		TOF	0 (0,0)	131
					Mease 2004a		ETA	0 (0,0)	101
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	24	UPA	14 (3,3)	429	SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	24	ADA	16 (3,7)	429
					ADEPT (Mease 2005)			5 (3,3)	151
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)			24 (8,5)	283
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)			5 (5,0)	101
					FUTURE 5 (Mease 2018)		SEK 300 mg	7 (3,2)	222
					GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)		SEK 150 mg	9 (4,1)	220
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)		GOL	3 (2,0)	146
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)		IKS	10 (3,5)	283
					SPIRIT-P2 (Nash 2017)			6 (5,6)	107
					OPAL Beyond (Gladman 2017)		TOF	3 (2,0)	122
					Mease 2004a		TOF	5 (3,8)	131
	ETA	4 (4,0)	101						
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	24	UPA	12 (5,7)	211	SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	24	ADA	16 (3,7)	429
					ADEPT (Mease 2005)			5 (3,3)	151
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)			24 (8,5)	283
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)			5 (5,0)	101
					FUTURE 5 (Mease 2018)		SEK 300 mg	7 (3,2)	222
					GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)		SEK 150 mg	9 (4,1)	220
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)		GOL	3 (2,0)	146
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)		IKS	10 (3,5)	283
					SPIRIT-P2 (Nash 2017)			6 (5,6)	107
	IKS	3 (2,0)	122						

Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N	
					OPAL Beyond (Gladman 2017)		TOF	5 (3,8)	131	
					Mease 2004a		ETA	4 (4,0)	101	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	24	UPA	287 (66,9)	429	SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	24	ADA	278 (64,8)	429	
					ADEPT (Mease 2005)			b/d (b/d)	151	
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)			173 (61,1)	283	
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)			65 (64,4)	101	
					FUTURE 5 (Mease 2018)			SEK 300 mg	140 (63,1)	222
					GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)			SEK 150 mg	138 (62,7)	220
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)			GOL	99 (67,8)	146
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)			IKS	197 (69,6)	283
					SPIRIT-P2 (Nash 2017)				71 (66,4)	107
					OPAL Beyond (Gladman 2017)			TOF	83 (68,0)	122
					Mease 2004a			ETA	93 (71,0)	131
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	24	UPA	135 (64,0)	211	SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	24	ADA	278 (64,8)	429	
					ADEPT (Mease 2005)			b/d (b/d)	151	
					SPIRIT-H2H (Mease 2020c)			173 (61,1)	283	
					SPIRIT-P1 (Mease 2017b)			65 (64,4)	101	
					FUTURE 5 (Mease 2018)			SEK 300 mg	140 (63,1)	222

Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N
							SEK 150 mg	138 (62,7)	220
					<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>		GOL	99 (67,8)	146
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>		IKS	197 (69,6)	283
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			71 (66,4)	107
					<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			83 (68,0)	122
					<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>		TOF	93 (71,0)	131
					<i>Mease 2004a</i>		ETA	b/d (b/d)	101

Wnioskodawca dodatkowo zestawiał profile bezpieczeństwa UPA i komparatorów na podstawie ChPL – szczegóły w rozdziale 10 AKL wnioskodawcy.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności upadacytynibu w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów. Odnaleziono natomiast dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą oceniające bezpieczeństwo stosowania inhibitorów JAK (JAKi), w tym upadacytynibu. 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. 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. Wśród włączonych badań żadne nie dotyczyło stosowania wnioskowanej technologii w łuszczykowym zapaleniu stawów.

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 34. 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>	<b>1,57 (1,04; 2,37)</b>	<b>tak</b>
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 żadne nie dotyczyło stosowania wnioskowanej technologii w łuszczykowym zapaleniu stawów.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy autorzy przeglądu stwierdzili, że zbiorcze wyniki nie potwierdzają związku inhibitorów JAK z żyłą 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

##### Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Rinvoq

Tabela 35. Wykaz działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Grupa zaburzeń	Kategoria częstości	Niepożądane działanie leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych*
	Często	Zapalenie oskrzeli# Półpasiec Opryszczka <sup>§</sup>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipercholesterolemia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Trądzik
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność CPK we krwi Zwiększona aktywność AlAT Zwiększona aktywność AspAT Zwiększenie masy ciała

\* Obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie nosogardła, ból w jamie ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.

# Obejmuje zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie oskrzeli i zapalenie tchawicy i oskrzeli.

§ Obejmuje opryszczkę i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej.

<sup>2</sup> Upadacytynib i tofacytynib należą do grupy inh bitorów JAK.



## **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy DMARDs lub inne inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

### Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u pacjentów otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U pacjentów otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przetyku i kryptokokoza.

Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice; lub
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Pacjent, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjenta z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan pacjenta i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku  $\geq 65$  lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

### *Gruźlica*

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.

Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego pacjenta jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym pacjentów z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

### Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem Herpes (np. półpasiec). Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

### Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe lub inaktywowane u pacjentów otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

### Nowotwory złośliwe

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe.

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż leczonego z powodzeniem raka skóry niebędący czerniakiem (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytynibem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

#### *Rak skóry niebędący czerniakiem*

U pacjentów leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

### Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u  $\leq 1\%$  pacjentów zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC)  $< 1 \times 10^9$  komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  komórek/l oraz stężenie hemoglobiny  $< 8$  g/dl. Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u pacjentów z wartościami ANC  $< 1 \times 10^9$  komórek/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  komórek/l lub stężeniem hemoglobiny  $< 8$  g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego.

### Ryzyko sercowo-naczyniowe

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

### Lipidy

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność.

### Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo.

Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby.

W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka wystąpienia DVT/PE obejmują podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym i przedłużające się unieruchomienie. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacytynibem a pacjentów bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

### 4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją SELECT-PsA 1 oraz SELECT-PsA 2, w których upadacetynyb porównano z placebo lub adalimumabem (SELECT-PsA 1) lub wyłącznie z placebo (SELECT-PsA 2) w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden nie biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (LMPCh). W AKL wnioskodawcy uwzględniono dodatkowe dane dla powyższych badań przedstawione w dokumencie EMA 2021. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z pozostałymi komparatorami, w związku z czym wnioskodawca przeprowadził dodatkowy przegląd systematyczny dla technologii alternatywnych w celu odnalezienia badań mogących posłużyć do porównania pośredniego. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 21 badań spełniających kryteria włączenia do metaanalizy sieciowej (NMA).

W badaniu SELECT-PsA 1 w grupie przyjmującej upadacetynyb (UPA) w porównaniu do grupy przyjmującej adalimumab (ADA) wykazano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu obserwacji (OR=2,44; 95% CI: 1,83; 3,24;  $p<0,05$ ), odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu (OR=1,39; 95% CI: 1,06; 1,82;  $p<0,05$ ) oraz odpowiedzi PASI 75 w 16 tygodniu obserwacji (OR=1,48; 95% CI: 1,01; 2,18). Ponadto wykazano istotnie statystycznie większą poprawę zdolności funkcjonalnych chorego w skali HAQ-DI w grupie UPA względem ADA, zarówno w okresie 12. jak i 24 tygodni obserwacji ( $p<0,05$ ). W przypadku porównania UPA względem placebo (PLC), zarówno w badaniu SELECT-PsA 1 jak i SELECT-PsA 2, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść UPA.

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały

W badaniu SELECT-PsA 1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania UPA względem ADA w zakresie profilu bezpieczeństwa. Z kolei dla porównania z placebo w grupie UPA istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane ogółem względem grupy PLC (OR=1,37; 95% CI: 1,04; 1,81; NNH=14; 95% CI: 7; 100). W przypadku porównania z placebo, w badaniu SELECT-PsA 2 w grupie stosującej UPA istotnie statystycznie częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem względem grupy stosującej PLC (OR=3,14; 95% CI: 0,99; 9,88; RD=0,04; 95% CI: 0,002; 0,07; NNH=25; 95% CI: 14; 500).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich grupach były zakażenia ogółem: dla porównania UPA z ADA odpowiednio 39,4% vs 34% (OR=1,26; 95% CI: 0,95; 1,66), oraz dla porównania UPA z PLC odpowiednio 39,4% vs 33,1% (OR=1,31; 95% CI: 0,99; 1,74; RD=0,06; 95% CI: -0,001; 0,13). Jest to zgodne z ChPL Rinvoq, gdzie do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zaliczono zakażenia górnych dróg oddechowych.

Dla porównania UPA względem ADA istotnie statystycznie rzadziej w grupie UPA występowały zaburzenia czynności wątroby, odpowiednio 9,1% vs 15,6% (OR=0,54; 95% CI: 0,36; 0,82; NNH=15; 95% CI: 10; 50).

Dla porównania UPA względem PLC w badaniu SELECT-PsA 1 istotnie statystycznie częściej w grupie UPA występowały zaburzenia czynności wątroby, odpowiednio 9,1% vs 3,8% (OR=2,54; 95% CI: 1,40; 4,63; NNH=20; 95% CI: 11; 50) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, odpowiednio 8,9% vs 1,4% (OR=6,75; 95% CI: 2,82; 16,15; NNH=14; 95% CI: 10; 20). W podziale na poszczególne zdarzenia w badaniu SELECT-PsA 2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami.

W ramach NMA wnioskodawca przeprowadził porównanie wyłącznie dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

## 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 ekonomicznej wnioskodawcy *spełniającej wymogi formalne* było określenie opłacalności stosowania w Polsce upadacetynibu (Rinvoq, UPA) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

##### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z lekami refundowanymi w ramach PL B.35: adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF), iksekizumabem (IKS), sekukinumabem (SEK), tofacetynibem (TOF).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontową dla kosztów wynoszącą 5%.

##### Model

Na potrzeby analizy w programie MS Excel 2016 skonstruowano model Markowa.

Długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące (tj. 13 tygodni; 91 dni), co odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie terapii.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Jak wskazuje wnioskodawca (AE wnioskodawcy rozdz. 7.1): *prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu oszacowano na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tyg. terapii UPA z badania SELECT-PsA 1. Na podstawie wyników badań SELECT-1 i SELECT-2 założono także, 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.*

*W związku z tym, że odsetek chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 24 tygodniach terapii w badaniu SELECT-PsA 1 przekracza odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 po 12 tygodniach leczenia (w badaniu SELECT-PsA 1 terapię UPA kontynuowali wszyscy chorzy bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź BASDAI 50 po 12 tyg. leczenia), przyjęto, że adekwatną odpowiedź na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania uzyskują wszyscy chorzy kontynuujący leczenie (zatem prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu wynosi 100%).*

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 badań SELECT-PsA 1 oraz SELECT-PsA 2 [EMA 2021].

### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 8):

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty podania leków.

### Koszty wnioskowanej technologii

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Rinvoq będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36. 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

Zgodnie z ChPL Rinvoq *zalecana dawka upadacytyribu wynosi 15 mg raz na dobę*. Zatem koszt jednego opakowania produktu leczniczego Rinvoq to koszt 28-dniowej terapii, a koszt jednej dawki (jednej tabletki) wynosi

### Koszty komparatorów

Dawkowanie komparatorów przyjęto na podstawie: ChPL Humira (ADA), ChPL Cimzia (CER), ChPL Erlezi (ETA), ChPL Simponi (GOL), ChPL Remsima (INF), ChPL Taltz (IKS), ChPL Cosentyx (SEK) i ChPL Xeljanz (TOF), natomiast ich koszty przyjęto na podstawie Komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r. (ADA, ETA, INF) oraz przetargu publicznego na dostawę produktów leczniczych prowadzonego przez Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu (GOL, CER, SEK, IKS, TOF) – szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 8.1.

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

Tabela 37. 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. <sup>A</sup>	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	



Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt 1 mg [zł]	Koszt w 3-miesięcznym cyklu [zł]		
			I. cykl	II. cykl	kolejne cykle
GOL	50 mg 1x w mies..	58,23	8 733,78		
INF	5 mg/kg mc <sup>B</sup> . iv. następnie po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania, a potem co 8 tyg.	3,07	3 977,22	2 651,48	2 154,33
IKS	160 mg w tyg. 0, a następnie 80 mg 1x na 4 tyg.	29,69	11 874,98	7 124,99	7 718,74
SEK	150/300 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4., następnie comiesięczne dawki podtrzymujące <sup>C</sup>	10,37			
TOF	5 mg 2x na dobę	7,27	6 613,54		

<sup>A</sup> Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie.

<sup>B</sup> masa ciała wynosi 86,4 kg – na podstawie średniej masy ciała z badania SELECT-PsA 1

<sup>C</sup> W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg; u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF, zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. Koszt stosowania SEK w kolejnych cyklach stanowi średnią ważoną odsetkiem pacjentów stosujących SEK w dawce 300 mg – odsetek chorych stosujących SEK w dawce 300 mg w cyklu leczenia indukcyjnego wynosi [ ] natomiast w fazie leczenia podtrzymującego wynosi [ ]  
**ADA** – adalimumab, **CER** – certolizumab pegol, **ETA** – etanercept, **GOL** – golimumab, **INF** – inflixymab, **IKS** – iksekizumab, **SEK** – sekukinumab, **TOF** - tofacetynib

#### 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 lekowego oraz dawkowania poszczególnych substancji czynnych (patrz tabela 36). W AE wnioskodawcy przyjęło, że leki doustne (UPA, TOF) nie generują dodatkowego kosztu – *założono, iż przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt monitorujących*. Koszt podania leków we wlewach dożylnych przyjęło jako koszt świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, natomiast leków podawanych podskórnie jako koszt świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 8.2). W poniższej tabeli przedstawiono wartości przyjęte w analizie wnioskodawcy.

Tabela 38. 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	757,12	648,96	703,04
		SEK	757,12	324,48	324,48
		IKS	432,64	324,48	351,52

**ADA** – adalimumab, **CER** – certolizumab pegol, **ETA** – etanercept, **GOL** – golimumab, **INF** – inflixymab, **IKS** – iksekizumab, **SEK** – sekukinumab, **TOF** - tofacetynib

#### Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5%.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej (w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej)

Substancja czynna	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
UPA	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
ADA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ETA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GOL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CER	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SEK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IKS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ADA – adalimumab, CER – certolizumab pegol, ETA – etanercept, GOL – golimumab, INF – inflixymab, IKS – iksekizumab, SEK – sekukinumab, TOF – tofacetynib

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy całkowity 18-miesięczny koszt stosowania UPA w perspektywie NFZ oraz w perspektywie wspólnej wynosi [redacted]. Koszt inkrementalny [redacted].

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej z zastosowaniem CMA, wnioskodawca nie dokonał oszacowania wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę<sup>3</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rinvoq, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi od [redacted] dla porównania z [redacted] do [redacted] dla porównania z [redacted].

W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania SELECT-PsA 1 w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano łącznie [redacted] możliwych scenariuszy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 11) weryfikujących wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

<sup>3</sup> 155 514 zł/QALY



Wyniki analizy wrażliwości w większości

Największy wpływ na wzrost wielkości kosztów inkrementalnych

Z kolei największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych

### 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	Na podstawie założenia o tożsamer efektywności klinicznej ocenianej interwencji i komparatorów przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, pomimo odnalezienia randomizowanego badania SELECT-PsA 1 bezpośrednio porównującego UPA z ADA, w którym dla części punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść UPA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranymi komparatorami została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny, aczkolwiek wnioskodawca przyjął założenie o równorzędnej skuteczności UPA i technologii opcjonalnych
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariuszy, oceniających wpływ zmiany wybranych parametrów.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

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.

#### Dodatkowe ograniczenia:

- Pomimo odnalezienia badania SELECT-PsA 1 bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z jednym z wybranych komparatorów, które wykazało istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami oraz [REDAKTOWANE], wnioskodawca przyjął założenie o równorzędnej skuteczności UPA i komparatorów, na podstawie którego przeprowadzono CMA. Natomiast zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), dopuszcza się odstępianie od oszacowania ICUR i przeprowadzenie analizy ekonomicznej z wykorzystaniem CMA w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie Agencji z dn. 28.05.2021 r. (znak: OT.4231.24.2021.AZ.9) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (patrz: rozdz. 12). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż w sytuacji udowodnionej statystycznie istotnej przewagi w skuteczności leczenia upadacetynybem względem inhibitora TNF-alfa (adalimumabu) wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów jest rozwiązaniem konserwatywnym oraz wykonania analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów nie należy rozpatrywać jako ograniczenie. Równocześnie wnioskodawca wskazuje, że w związku z odnalezieniem badania SELECT-PsA 1, w którym – jak wskazano powyżej – zaobserwowano IS różnice na korzyść UPA, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.
- Mimo odstępiania od przeprowadzenia CUA na rzecz CMA, wnioskodawca dokonał modelowania kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych wykorzystując przy tym dane kliniczne z zakresu skuteczności UPA. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w modelu wykorzystano prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg BASDAI 50 i ASDAS, które zgodnie z raportem EMA stanowią dodatkowe punkty końcowe (ang. additional efficacy endpoints), zamiast przedstawionych w analizie klinicznej wyników zaobserwowanych w badaniu SELECT PsA-1 dla punktu pierwszorzędowego i punktów drugorzędowych (patrz: rozdz. 4.1.3.1, rozdz. 4.2).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano ograniczeń w zakresie danych wejściowych wykorzystanych w modelu wnioskodawcy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na wprowadzeniu wartości zerowych i skrajnych dla kluczowych parametrów. Elementem walidacji wewnętrznej była także przeprowadzona analiza wrażliwości (szczegóły: rozdz. 5.2.3). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 13.1.).

#### Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania UPA w populacji opisanej we wniosku. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 13.2.).

#### Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano żadnych dowodów dotyczących długookresowej skuteczności ocenianej interwencji (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 13.3.).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano w rozdz. 5.1.2 i rozdz. 5.3.1 w CMA wnioskodawcy dokonano modelowania kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych z uwzględnieniem danych dotyczących skuteczności klinicznej UPA (wg BASDAI 50 i ASDAS). W związku z powyższym zdecydowano o oszacowaniu kosztów 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.). W związku z nieuwzględnieniem przez wnioskodawcę wariantu, w którym SEK stosowany jest w dawce 150 mg, w ramach obliczeń własnych Agencji oszacowano koszt stosowania SEK w dawce 150 mg i 300 mg.

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

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41. Roczne koszty stosowania UPA oraz technologii opcjonalnych w przeliczeniu na 1 pacjenta

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt 1 mg <sup>D</sup> [zł]	Koszt dawki [zł]	Liczba dawek (podań) w roku	Roczny koszt leku [zł]	Roczny koszt podań [zł] <sup>E</sup>	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. <sup>A</sup>	4,68	400 mg – 1 872,00	400 mg – 3	28 080,00	2 920,32	31 000,32
			200 mg – 936,00	200 mg – 24			
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 <sup>B</sup> . iv. następnie po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania, a potem co 8 tyg.	3,07	1 326,24	8	10 609,92	3 893,76	14 503,68
IKS	160 mg w tyg. 0, a następnie 80 mg 1x na 4 tyg.	29,69	160 mg – 4750,40	160 mg – 1	35 628,00	1 514,24	37 142,24
			80 mg – 2 375,20	80 mg – 13			
SEK	150/300 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4., następnie comiesięczne dawki podtrzymujące <sup>C</sup>	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
TOF	5 mg 2x na dobę	7,27	5 mg – 36,35	730	26 535,50	nd.	26 535,50

<sup>A</sup> Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie.

<sup>B</sup> masa ciała wynosi 86,4 kg – na podstawie średniej masy ciała z badania SELECT-PsA 1

<sup>C</sup> W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg; u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anti-TNF, zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. W obliczeniach założono, że dawki podtrzymujące podawane są co 4 tygodnie (miesiąc).

<sup>D</sup> na podst. AE wnioskodawcy

<sup>E</sup> 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 podskórnym jako koszt świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (108,16 zł)

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CMA porównując stosowanie UPA ze stosowaniem leków dostępnych w PL B.35, tj. ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS, SEK, TOF, u pacjentów z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Rinvoq w miejsce komparatorów z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej jest – 18-miesięczny koszt stosowania UPA wynosi

, a koszt inkrementalny

. Natomiast

– 18-miesięczny koszt stosowania UPA wynosi

, a koszt inkrementalny

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie , które w większości

wrażliwości wskazują, że największy wzrost wielkości kosztów inkrementalnych

Wyniki analizy

wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych

Z kolei największy

Pomimo odnalezienia randomizowanego badania SELECT-PsA 1 bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z jednym z wybranych komparatorów (ADA), które wykazało istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami oraz

, wnioskodawca przyjął założenie o równorzędnej skuteczności UPA i komparatorów, na podstawie którego przeprowadzono CMA. Natomiast zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), dopuszcza się odstępianie od oszacowania ICUR i przeprowadzenie analizy ekonomicznej z wykorzystaniem CMA *w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną*. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie Agencji z dn. 28.05.2021 r. (znak: OT.4231.24.2021.AZ.9) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (patrz: rozdz. 12). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż *w sytuacji udowodnionej statystycznie istotnej przewagi w skuteczności leczenia upadacetynibem względem inhibitora TNF-alfa (adalimumabu) wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów jest rozwiązaniem konserwatywnym oraz wykonania analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów nie należy rozpatrywać jako ograniczenie*. Równocześnie wnioskodawca wskazuje, że w związku z odnalezieniem badania SELECT-PsA 1, w którym – jak wskazano powyżej – zaobserwowano IS różnice na korzyść UPA, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Mimo odstąpienia od przeprowadzenia CUA na rzecz CMA wnioskodawca dokonał modelowania kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych wykorzystując przy tym dane kliniczne z zakresu skuteczności UPA (wg BASDAI 50 i ASDAS). W związku z powyższym zdecydowano o oszacowaniu kosztów 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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było *oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych upadacetynibu (Rinvoq) w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2022-2023)

##### Populacja

*Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i Analizą kliniczną stanowią dorośli chorzy na czynne łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego 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 dorosłych chorych z ŁZS.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Rinvoq w rozważanej populacji docelowej w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” w nowej grupie limitowej.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmiany parametrów *które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki*. Łącznie przetestowano  scenariuszy w tym scenariusze minimalny i maksymalny.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2. BIA wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.5. BIA wnioskodawcy. W analizie zastosowano modelowanie kosztów na podstawie modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (ocena AE: rozdz. 5).

##### Populacja i udziały w rynku

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie danych NFZ dotyczących realizacji programów lekowych oraz Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności NFZ.

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie danych NFZ dotyczących realizacji programów lekowych w 2019 roku (dla pacjentów zmieniających terapię) oraz Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (dla pacjentów

rozpoczynających leczenie w PL B.35). W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq będzie on czwartą substancją niebędącą inhibitorem TNF- $\alpha$  dostępną w PL B.35 (obok SEK, IKS, TOF), w związku z czym założono, że udział UPA będzie stanowić ¼ udziałów leków niebędących inhibitorem TNF- $\alpha$  i zostanie osiągnięty w II. roku analizy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 2.5.).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A	Liczba chorych leczonych w programie lekowym B.35		Prognoza na podstawie danych NFZ dotyczących realizacji PL B.35 w latach 2017-2019 oraz Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności NFZ w 2020 roku
B	Odsetek pacjentów zmieniających terapię w PL B.35	2017-2018 – 3,7% 2019 – 8,6%	dane NFZ dotyczące realizacji PL B.35 w latach 2017-2019
C	Odsetek pacjentów zmieniających terapię na inną niż inhibitor TNF- $\alpha$ (spośród wszystkich pacjentów zmieniających terapię)	57,1%	$\frac{8,6\%-3,7\%}{8,6\%}$
D	Roczna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w PL B.35	470	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych za lata 2019-2020
E	Roczna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie SEK	322	
F	Roczna liczba pacjentów zmieniających terapię na SEK	112	C × E
G	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w PL B.35 od terapii innej niż inhibitor TNF- $\alpha$ (tj. w scenariuszu istniejącym: SEK, IKS, TOF; w scenariuszu nowym: SEK, IKS, TOF i UPA)	44,8%	$\frac{E - F}{D}$
H	Udział UPA w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w PL B.35	2022 – 7,0% 2023 – 11,2%	Założenie wnioskodawcy: udział UPA stanowi ¼ udziałów wszystkich terapii niebędących inhibitorem TNF- $\alpha$
I	Udział UPA w grupie pacjentów zmieniających terapię w PL B.35	2022 – 8,9% 2023 – 14,3%	
J	Roczna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w PL B.35 od UPA		
K	Roczna liczba pacjentów zmieniających terapię na UPA		
L	Pacjenci kontynuujący terapię UPA w II. roku analizy		
Ł	Pacjenci kontynuujący terapię UPA w II. roku analizy, którzy zmieniają terapię na inną.		
M	Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Należy przy tym wskazać, że zgodnie z założeniem wnioskodawcy, w I. roku analizy pacjenci leczeni są UPA przez 6 miesięcy.

### Koszty i dawkowanie

W BIA wnioskodawcy uwzględniono dawkowanie i koszty analogicznie do AE (rozdz. 5.1.2.):

- koszty poszczególnych substancji czynnych,
- koszty podania leków.



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1	1
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej)

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	1	1	1	1
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	-
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?	nd.	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Deklarowana we wniosku roczna wielkość dostaw produktu leczniczego Rinvoq jest [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	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano [redacted] alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- 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 ŁZS 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.

#### Dodatkowe ograniczenia:

Do oszacowania prognozowanych wydatków płatnika publicznego w BIA wnioskodawcy wykorzystano koszty oszacowane na potrzeby AE. Jak wskazano w rozdz. 5.3.1 na potrzeby CMA przeprowadzono modelowanie kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych przy wykorzystaniu danych klinicznych z zakresu skuteczności UPA w postaci prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wg BASDAI 50 i ASDAS, które zgodnie z raportem EMA stanowią dodatkowe punkty końcowe (ang. additional efficacy endpoints), zamiast przedstawionych w analizie klinicznej wyników z badania SELECT PsA-1 dla punktu pierwszorzędowego i punktów drugorzędowych (patrz: rozdz. 4.1.3.1, rozdz. 4.2). Powyższe ograniczenie stanowi zatem ograniczenie także w BIA wnioskodawcy. W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych Agencji oszacowano roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów bez uwzględnienia parametrów klinicznych (patrz: rozdz. 5.3.4.).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian wartości kluczowych zmiennych w postaci:

[redacted]

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

Przetestowano łącznie [redacted] alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej. Wyniki każdego ze scenariuszy przedstawiono [redacted]

Scenariusze minimalny i maksymalny opierające się na skrajnych oszacowaniach wielkości populacji docelowej (rozdz. 6.2) [redacted]

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ma:

- [redacted]  
[redacted] kolejno w I. i II. roku analizy,  
[redacted] kolejno w I. i II. roku analizy,

Z kolei największy wpływ na spadek wydatków inkrementalnych ma:

- [redacted]  
[redacted] kolejno w I. i II. roku analizy,
- [redacted]  
[redacted] kolejno w I. i II. roku analizy.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted], w przypadku objęcia leczeniem UPA [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą [redacted] scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej. Scenariusze minimalny i maksymalny opierające się na skrajnych oszacowaniach wielkości populacji docelowej [redacted]

[redacted] Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy); z kolei [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy, [redacted] Natomiast największy wpływ na spadek wydatków inkrementalnych [redacted]

[redacted] kolejno w I. i II. roku analizy); z kolei [redacted]

[redacted] kolejno w I. i II. roku analizy).

Należy również wskazać, że uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty pochodzą z AE i modelowane są w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej UPA. Zatem ograniczenia AKL i AE wnioskodawcy stanowią również ograniczenia BIA.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

W związku z wynikami BIA, które



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymało natomiast opinie ekspertów klinicznych, którzy odnieśli się do części zapisów.

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, zgłosiła uwagi do następujących punktów proponowanego programu lekowego:

- Kryteria kwalifikacji do programu, punkt 5, podpunkt b:

Obecny zapis:

*b) w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.*

Komentarz:

*niesteroidowe leki przeciwzapalne są lekami szybko działającymi więc skuteczność każdego leku można ocenić już po 2 tygodniach a nie 4.*

- Adekwatna odpowiedź na leczenie, punkt 1, podpunkt b

Obecny zapis:

*b) wg DAS 28 lub DAS:*

*- po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika  $DAS\ 28 \leq 5,1$  albo  $DAS \leq 3,7$ ,*

*- po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika  $DAS\ 28 \leq 3,2$  albo  $DAS \leq 2,4$ ;*

Komentarz:

*adekwatna odpowiedź na leczenie wg DAS28 lub DAS po 3 miesiącach proponuję zmniejszenie o co najmniej 20% wartości DAS 28 lub DAS. Według aktualnego zapisu chory wchodzący do programu np. z wartością DAS28 4,8 jeżeli ma po 3 miesiącach nadal DAS28 4,8 to nie nastąpiła żadna poprawa a według zapisów aktualnych w programie może nadal kontynuować leczenia bo DAS 28 jest  $\leq 5,1$ .*

*Po 6 miesiącach proponuję osiągnięcie  $DAS\ 28 < 2,6$  lub przynajmniej poniżej 3,2.*

Prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz, Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, zgłosił uwagi do następujących punktów programu lekowego:

- Kryteria kwalifikacji do programu

*Dla jasności powinno się sprecyzować jakimi kryteriami ma się kierować lekarz. Ze względu na przejrzystość, szczegółowe opisanie poszczególnych etapów, regularne uwspółcześnianie, powszechnie stosowane są kryteria EULAR i o nie powinien być oparty program. Amerykańskie kryteria GRAPPA są praktycznie w Polsce nieznanne, dostęp do nich jest płatny, są zbyt ogólne w przypadku zapaleń stawów gdyż napisane zostały pod kątem dermatologii. Powoduje to niepewność w interpretacji zapisów programu a ten powinien dawać pełną wykładnię kiedy leczenie chorego nie przyniesie konsekwencji pod postacią kary ze strony NFZ.*

*Do programu mają być kwalifikowani chorzy z aktywną i ciężką postacią choroby (pkt 1.4) co jest trudne do zrozumienia i wymaga zmiany gdyż są to zupełnie różne stany (pierwsze opisuje aktywność procesu zapalnego którym powinien kierować się program, drugie agresywność przebiegu choroby tylko pośrednio związaną z aktywnością). Zakładam jednak że dotyczy to aktywności choroby a wówczas przytoczone kryteria opisane wg PsARC i DASów nie dotyczą choroby o ciężkiej aktywności, która w rekomendacjach EULAR opisana jest jako zajęcie więcej jak 4 stawów z/lub dactylitis. Kryteria wg DAS 28 i DAS odpowiadają umiarkowanej aktywności choroby, a w dolnej granicy stanowi zbliżonemu do niskiej aktywności choroby, a więc celu leczenia (np. można zakwalifikować chorego z DAS 28 wynoszącym 3,3), co stanowi co najmniej wątpliwe wskazanie do leczenia w programie. Po poprawce nomenklatury na „umiarkowanie aktywną postacią choroby” nie mam istotnych zastrzeżeń, jednak pod warunkiem zmiany kryteriów niepowodzenia terapii (wówczas, zgodnie z EULAR, dopuszczalna jest kwalifikacja także chorych z umiarkowaną aktywnością choroby).*

*Niepowodzenie terapii zostało opisane jako hasło, tymczasem powinno być ono ściśle sprecyzowane gdyż stanowi kardynalny punkt programu. Zaskakujące jest stwierdzenie „przez co najmniej 3 miesiące terapii”*

dotyczące leków klasycznych syntetycznych, co w praktyce interpretowane jest jako leczenie tylko przez 3 miesiące. Powszechną wiedzą podręcznikową jest to że żaden z leków, zwłaszcza klasycznych syntetycznych (wymienione w programie metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna), ale także biologicznych i JAKów stosowanych w programie (których zaletą ma być szybsze działanie), wobec opóźnienia w działaniu wynikającego z patofizjologii choroby, nie pozwala na uzyskanie stanu niskiej aktywności choroby po 3 miesiącach leczenia. Wbrew tej wiedzy Autorzy programu wymagają tego ale tylko od leków klasycznych, natomiast w stosunku do „szybkich” leków biologicznych i JAKów nie gdyż w pkt 6.1.3 programu zezwalają na ich stosowanie nawet przy braku wątpliwego efektu po 6 miesiącach. Z powyższych powodów w rekomendacjach EULAR jako wskazanie do przejścia do etapu III (objętego u nas programem lekowym) jest brak poprawy definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o 50% w stosunku do wyjściowej po 3 miesiącach leczenia, lub brak uzyskania minimalnej aktywności choroby której kryteria podałem w pkt 2 po 6 miesiącach, co powinno być zapisane w programie. Zgodnie z programem chory który po 3 miesiącach leczenia lekiem klasycznym osiągnął aktywność 3,3 wg DAS 28, który to wynik byłby wyrazem niewiarygodnej skuteczności, może być zakwalifikowany jako nieskuteczność leczenia i przejść do fazy III co byłoby olbrzymim błędem. W tym miejscu należy też opisać dawki leków które pominięte zostały w obecnych rekomendacjach EULAR gdyż były podane w poprzednich (np. poprzez dodanie „optymalnej dawki metotreksatu” przez co należy rozumieć dawkę 25 mg/tydz z preferencją podskórnego, stosowaną co najmniej 3 miesiące, jeśli jest tolerowana). Powszechną praktyką nie tylko w Polsce jest stosowanie symbolicznych dawek metotreksatu które oczywiście są nieskuteczne.

- Monitorowanie leczenia

W pkt 3 dotyczącym adekwatnej odpowiedzi na leczenie za zgodny z rekomendacjami EULAR można uznać tylko podpunkt 1.1.b). Pozostałe kryteria pozwalają na nieuzasadnioną kontynuację leczenia mimo jego nieskuteczności i bezwzględnie powinny być zastąpione przez rekomendacje EULAR. Zgodnie z tymi po 3 miesiącach leczenia aktywność choroby powinna zmniejszyć się o co najmniej 50% w stosunku do wyjściowej (poprawa 30% opisana w programie jest niewystarczająca), po 6 miesiącach należy osiągnąć minimalną aktywność choroby opisaną w pkt 2 (programowa poprawa o 50% jest niewystarczająca i prowadzi do nieodwracalnych następstw choroby). W przypadku braku osiągnięcia tych celów leczenie należy zmodyfikować.

- Kryteria zakończenia udziału w programie

W chwili obecnej brak jest możliwości wskazania który z leków może pomóc danemu choremu, a który nie będzie skuteczny. EULAR zaleca rozpoczęcie leczenia od leków biologicznych, w dalszej fazie gdy są one nieskuteczne dopiero JAKi do których należy upadacitinib (w momencie pisania rekomendacji brak było wyników badania opisanego w b.r. przez McInnes i wsp.). W mojej opinii za uzasadnione wydaje się wprowadzenie linii leczenia w zależności od ceny leku. Wg mojej wiedzy linię pierwszą powinny stanowić leki antyTNF, drugą i kolejne sekukinumab lub iksekizumab lub JAKi (w zależności od cen których nie znam). Jako pominięcie linii można uwzględnić przeciwwskazania. Koncepcja ta uniemożliwi wpływ tzw „efektu nowości” na nieuzasadnione wydatki refundacyjne NFZ, pozwoli na kształtowanie polityki cenowej przez MZ a w żaden sposób nie wpłynie na dobro chorego.

- Inne uwagi

W powszechnej opinii zalecenia EULARU, jako efekt pracy wybranych światowej klasy ekspertów, najlepiej oddają stan wiedzy na dzień dzisiejszy, a podstawowym ich celem jest optymalizacja terapii dla dobra chorego. Ponieważ nie uwzględniają aspektów ekonomicznych zakładają że nie we wszystkich krajach mogą one być stosowane w pełni ze względów ekonomicznych. Uważam że w chwili obecnej nie ma powodów aby je w pełni nie stosować w Polsce. Przedstawiony mi program oceniam niezwykle krytycznie, brak jest uzasadnienia w piśmiennictwie światowym opartym o EBM do zawartych w nim zapisów. W obecnej postaci nie przynosi on spodziewanych korzyści dla chorych, jest źródłem nieuzasadnionych nadmiernych wydatków NFZ. Prawdopodobnie jedynym beneficjentem są firmy farmaceutyczne.

Uważam że ten program, jak i inne stosowane w reumatologii, powinien być oceniony przez reumatologów posiadających odpowiednie doświadczenie i wiedzę celem dostosowania do rekomendacji europejskich od których w sposób niezrozumiały wyraźnie odbiega.

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii, zgłosiła uwagi do następujących punktów proponowanego programu lekowego:



- Kryteria kwalifikacji do programu, punkt 5, podpunkt b:

Obecny zapis:

*b) w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.*

Komentarz:

*ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne są lekami szybko działającymi ich skuteczność można ocenić już po 2 tygodniach, a nie 4.*

- Adekwatna odpowiedź na leczenie, punkt 1, podpunkt b

Obecny zapis:

*b) wg DAS 28 lub DAS:*

- *po 3 miesiącach ( $\pm$  1 miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika  $DAS\ 28 \leq 5,1$  albo  $DAS \leq 3,7$ ,*
- *po 6 miesiącach ( $\pm$  1 miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika  $DAS\ 28 \leq 3,2$  albo  $DAS \leq 2,4$ ;*

Komentarz:

*adekwatna odpowiedź na leczenie wg DAS28 lub DAS po 3 miesiącach proponuję zmniejszenie o minimum 20% wartości DAS 28 lub DAS.*

*Po 6 miesiącach proponuję osiągnięcie  $DAS\ 28 < 3,2$ .*

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Rinvoq (upadacetynib) w leczeniu chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, 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 11.06.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Rinvoq* i *upadacitinib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje na temat leku Rinvoq na stronach 6 instytucji. Zidentyfikowano dwie rekomendacje pozytywne (SMC i HAS), dwa trwające postępowania (CADTH i G-BA) oraz dwa zawieszono postępowania (ze względów proceduralnych, NICE i NCPE).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla leku Rinvoq (upadacetynib)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>SMC 2021</b>	W leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na jeden lub więcej leków DMARD lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Upadacetyn b można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> <u>Ograniczenie SMC:</u> do stosowania u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy nie zareagowali odpowiednio na co najmniej dwa konwencjonalne DMARDs (cDMARDs), podawane pojedynczo lub w połączeniu. Upadacitinib stanowi alternatywę w terapeutycznej klasie inhibitorów kinazy Janus (JAK) w tym wskazaniu.
<b>HAS 2021</b>	W leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na jeden lub więcej leków DMARD. Rinvoq (upadacetynib) można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> Wobec: – poważnej sytuacji chorych z ciężkimi przypadkami, – niewielkiej liczby osób, które nie odpowiadają na leki DMARD, – dostępności terapii biologicznych, które pokrywają większość zapotrzebowania, występują jednak nietolerancje i brak odpowiedzi na takie leczenie, – wyższości UPA nad PLC i równoważności w porównaniu z ADA (ARC20), – możliwości wpływu na organizację opieki (np. ograniczenie korzystania z opieki pielęgniarskiej, hospitalizacji). Komisja wydaje pozytywną opinię o wpisaniu na listę leków refundowanych uznając korzyść stosowania leku za ważną, równocześnie uważając, że Rinvoq nie zapewnia rzeczywistej poprawy korzyści (zgodnie ze skalą ASMR V). Przed zastosowaniem leku zaleca się ocenę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w ŁZS.

Skróty: ADA – adalimumab; ARC – American College of Rheumatology; ASMR – stopień korzyści z leczenia (fr. *amelioration du service medical rendu*); DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs); HAS – Haute Autorité de Santé; ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; SMC – Scottish Medicines Consortium

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. 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			
<b>Chorwacja</b>			
Cypr			
Czechy			
Dania			
<b>Estonia</b>			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
<b>Litwa</b>			
Luksemburg			
<b>Łotwa</b>			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
<b>Słowacja</b>			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
<b>Węgry</b>			
Wielka Brytania			
Włochy			

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski PKB per capita wg danych Eurostat za rok 2020;  
[https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg\\_08\\_10/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en) (data dostępu: 28.05.2021 r.)

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.04.2021 r., znak PLR.4500.186.2021.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 29.04.2021 r.), 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 tabletek, EAN: 08054083020334.

w ramach istniejącego programu lekowego B.35 „Leczenie aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”.

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.4231.24.2021.AZ.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.06.2021 r.

### Problem zdrowotny

Łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, PA, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgnistych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.

Postaci ŁZS:

1. zapalenie kilku stawów (lub jednego), zwykle niesymetryczne (dotyczy ok. 70% przypadków);
2. zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do RZS, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy (ok. 15% pacjentów);
3. zapalenie stawów, głównie stawów międzypaliczkowych i dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% pacjentów);
4. zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu, gdzie dochodzi do osteolizy kości palców (palce teleskopowe) oraz uogólnionego zeszywnienia stawów (dotyczy ok. 5% pacjentów);
5. zapalenie stawów kręgosłupa skojarzone z poprzednimi postaciami lub bez objawów ze strony innych stawów, podobne do zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, które może być ograniczone do odcinka szyjnego kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych (pozostałe 5% pacjentów).

Szacuje się, że częstość występowania łuszczycy w populacji wynosi około 2%. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca plackowata, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszczycę plackowatą rozwija się łuszczykowe zapalenie stawów. Łuszczykowe zapalenie stawów dotyka równie często kobiet i mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS objawia się zwykle między 20. a 50. r.ż. Wyróżnia się również postać młodzieńczą, która występuje między 9. a 12. r.ż.

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze pojawiają się objawy stawowe. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej,

ropklistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci.

Rozpoznanie i diagnostyka: kryteria CASPAR, kryteria wg Bennetta, badania pomocnicze: laboratoryjne, obrazowe, badanie płynu stawowego.

Celem leczenia ŁZS jest zahamowanie postępu choroby i umożliwienie normalnego funkcjonowania. Chociaż nie zawsze jest możliwe osiągnięcie pełnej remisji (czyli stanu, gdy nie ma żadnych cech obecności choroby), coraz częściej można utrzymać jej aktywność na małym poziomie.

Najważniejsze leki stosowane w ŁZS to: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ), glikokortykosteroidy, leki modyfikujące działanie układu odpornościowego (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna i leflunomid), leki biologiczne (m.in.: etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, iksekizumab, sekukinumab, tofacytynib).

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. W innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał inne leki biologiczne stosowane w ramach programu lekowego: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, tofacytynib. Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją SELECT-PsA 1 oraz SELECT-PsA 2, w których upadacetynib porównano z placebo lub adalimumabem (SELECT-PsA 1) lub wyłącznie z placebo (SELECT-PsA 2) w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden nie biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (LMPCh). W AKL wnioskodawcy uwzględniono dodatkowe dane dla powyższych badań przedstawione w dokumencie EMA 2021. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z pozostałymi komparatorami, w związku z czym wnioskodawca przeprowadził dodatkowy przegląd systematyczny dla technologii alternatywnych w celu odnalezienia badań mogących posłużyć do porównania pośredniego. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 21 badań spełniających kryteria włączenia do metaanalizy sieciowej (NMA).

W badaniu SELECT-PsA 1 w grupie przyjmującej upadacetynib (UPA) w porównaniu do grupy przyjmującej adalimumab (ADA) wykazano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu obserwacji (OR=2,44; 95% CI: 1,83; 3,24; p<0,05), odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu (OR=1,39; 95% CI: 1,06; 1,82; p<0,05) oraz odpowiedzi PASI 75 w 16 tygodniu obserwacji (OR=1,48; 95% CI: 1,01; 2,18). Ponadto wykazano istotnie statystycznie większą poprawę zdolności funkcjonalnych chorego w skali HAQ-DI w grupie UPA względem ADA, zarówno w okresie 12. jak i 24 tygodni obserwacji (p<0,05). W przypadku porównania UPA względem placebo (PLC), zarówno w badaniu SELECT-PsA 1 jak i SELECT-PsA 2, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść UPA.

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu SELECT-PsA 1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania UPA względem ADA w zakresie profilu bezpieczeństwa. Z kolei dla porównania z placebo w grupie UPA istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane ogółem względem grupy PLC (OR=1,37; 95% CI: 1,04; 1,81; NNH=14; 95% CI: 7; 100). W przypadku porównania z placebo w badaniu SELECT-PsA 2 w grupie stosującej UPA istotnie

statystycznie częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem względem grupy stosującej PLC (OR=3,14; 95% CI: 0,99; 9,88; RD=0,04; 95% CI:0,002; 0,07; NNH=25; 95% CI: 14; 500).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich grupach były zakażenia ogółem: dla porównania UPA z ADA odpowiednio 39,4% vs 34% (OR=1,26; 95% CI: 0,95; 1,66), oraz dla porównania UPA z PLC odpowiednio 39,4% vs 33,1% (OR=1,31; 95% CI: 0,99; 1,74; RD=0,06; 95% CI: -0,001; 0,13). Jest to zgodne z ChPL Rinvoq, gdzie do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zaliczono zakażenia górnych dróg oddechowych.

Dla porównania UPA względem ADA istotnie statystycznie rzadziej w grupie UPA występowały zaburzenia czynności wątroby, odpowiednio 9,1% vs 15,6% (OR=0,54; 95% CI: 0,36; 0,82; NNH=15; 95% CI: 10; 50).

Dla porównania UPA względem PLC w badaniu SELECT-PsA 1 istotnie statystycznie częściej w grupie UPA występowały zaburzenia czynności wątroby, odpowiednio 9,1% vs 3,8% (OR=2,54; 95% CI: 1,40; 4,63; NNH=20; 95% CI: 11; 50) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, odpowiednio 8,9% vs 1,4% (OR=6,75; 95% CI: 2,82; 16,15; NNH=14; 95% CI: 10;20). W podziale na poszczególne zdarzenia w badaniu SELECT-PsA 2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami.

W ramach NMA wnioskodawca przeprowadził porównanie wyłącznie dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CMA porównując stosowanie UPA ze stosowaniem leków dostępnych w PL B.35, tj. ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS, SEK, TOF, u pacjentów z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Rinvoq w miejsce komparatorów z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej jest

– 18-miesięczny koszt stosowania UST wynosi [redacted], a koszt inkrementalny [redacted]. Natomiast [redacted] – 18-miesięczny koszt stosowania UST wynosi [redacted], a koszt inkrementalny [redacted].

W związku z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej z zastosowaniem CMA, wnioskodawca nie dokonał oszacowania wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rinvoq, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi od [redacted] dla porównania z [redacted] do [redacted] dla porównania z [redacted].

W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania SELECT-PsA 1 w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie [redacted], które w większości [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wzrost wielkości kosztów inkrementalnych [redacted]

Z kolei największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych [redacted]

Pomimo odnalezienia randomizowanego badania SELECT-PsA 1 bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z jednym z wybranych komparatorów (ADA), które wykazało istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami oraz [redacted]

[redacted] wnioskodawca przyjął założenie o równorzędnej skuteczności UPA i komparatorów, na podstawie którego przeprowadzono CMA. Natomiast zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), dopuszcza się odstępianie od oszacowania ICUR i przeprowadzenie analizy ekonomicznej z wykorzystaniem CMA w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników

<sup>4</sup> 155 514 zł/QALY



zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie Agencji z dn. 28.05.2021 r. (znak: OT.4231.24.2021.AZ.9) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (patrz: rozdz. 12). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż w sytuacji udowodnionej statystycznie istotnej przewagi w skuteczności leczenia upadacetynybem względem inhibitora TNF-alfa (adalimumabu) wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów jest rozwiązaniem konserwatywnym oraz wykonania analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów nie należy rozpatrywać jako ograniczenie. Równocześnie wnioskodawca wskazuje, że w związku z odnalezieniem badania SELECT-PsA 1, w którym – jak wskazano powyżej – zaobserwowano IS różnice na korzyść UPA, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Mimo odstąpienia od przeprowadzenia CUA na rzecz CMA wnioskodawca dokonał modelowania kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych wykorzystując przy tym dane kliniczne z zakresu skuteczności UPA. W związku z powyższym zdecydowano o oszacowaniu kosztów UPA i technologii opcjonalnych w przeliczeniu na 1 pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym, bez uwzględniania danych klinicznych. Roczny koszt stosowania UST [REDAKTOWANE] Wyniki oszacowań Agencji [REDAKTOWANE]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [REDAKTOWANE], w przypadku objęcia leczeniem UPA [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą [REDAKTOWANE] scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej. Scenariusze minimalny i maksymalny opierające się na skrajnych oszacowaniach wielkości populacji docelowej [REDAKTOWANE]

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych [REDAKTOWANE]

kolejno w I. i II. roku analizy); z kolei [REDAKTOWANE]

kolejno w I. i II. roku [REDAKTOWANE]

analizy, [REDAKTOWANE]

Natomiast największy wpływ na spadek wydatków inkrementalnych [REDAKTOWANE]

kolejno w I. i II. roku analizy); z kolei [REDAKTOWANE]

kolejno w I. i II. roku analizy).

Należy również wskazać, że uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty pochodzą z AE i modelowane są w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej UPA. Zatem ograniczenia AKL i AE wnioskodawcy stanowią również ograniczenia BIA.

### Uwagi do zapisów programu

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymało natomiast opinie ekspertów klinicznych, którzy odnieśli się do części zapisów.

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, zgłosiła propozycję oceny działania NLPZ po 2 tygodniach stosowania (zamiast 4) i oraz zmianę definicji odpowiedzi na leczenie w zakresie oceny parametrów DAS28 lub DAS: zmniejszenie wartości tych parametrów o co najmniej 20% po 3 mies. oraz osiągnięcie DAS28 <2,6 (lub 3,2) po 6 miesiącach.

Prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz, Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, uważa, że doprecyzowania wymagają zapisy dot. kwalifikacji do programu lekowego (wyjaśnienie pojęć aktywna i ciężka postać choroby, stosowanie kryteriów EULAR, pominięcie mało znanych kryteriów GRAPPA, dokładne opisanie kryteriów niepowodzenia terapii, ponowne rozpatrzenie czasu stosowania leków przed oceną ich skuteczności). W przypadku oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie wskazuje, że powinna ona być oparta na rekomendacjach EULAR, gdyż obecne zapisy „pozwalają na nieuzasadnioną kontynuację leczenia mimo jego nieskuteczności”. W kwestii kolejności stosowania leków i zakończenia udziału w PL proponuje „wprowadzenie linii leczenia w zależności od ceny leku. Wg mojej wiedzy linię pierwszą powinny stanowić leki antyTNF, drugą i kolejne sekukinumab lub iksekizumab lub JAKi (w zależności od cen których nie znam). Jako pominięcie linii można uwzględnić przeciwwskazania. Koncepcja ta uniemożliwi wpływ tzw. „efektu nowości” na nieuzasadnione



*wydatki refundacyjne NFZ, pozwoli na kształtowanie polityki cenowej przez MZ a w żaden sposób nie wpłynie na dobro chorego.”*

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii, proponuje ocenę działania NLPZ po 2 tygodniach stosowania (zamiast 4) i zmianę oceny parametrów DAS28 lub DAS: zmniejszenie wartości tych parametrów o co najmniej 20% po 3 mies. oraz osiągnięcie DAS28 <3,2 po 6 miesiącach.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, odnaleziono informacje na stronach 6 instytucji. Zidentyfikowano dwie rekomendacje pozytywne (SMC i HAS), dwa trwające postępowania (CADTH i G-BA) oraz dwa zawieszono postępowania (ze względów proceduralnych, NICE i NCPE). W rekomendacjach pozytywnych powoływano się na skuteczność kliniczną upadacytynibu oraz na zwiększanie dostępności do leków biologicznych.

## 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 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>1. 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 upadacynybu i jego aktywnych komparatorów (z wyjątkiem adalimumabu). Według AKL wnioskodawcy (s. 236): <i>W ramach NMA nie była wykonywana szczegółowa analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt niedostępności wyników jednakowych okresów obserwacji dla poszczególnych badań. 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).</i> 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>	TAK	-
<p>II. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>2. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <div style="background-color: yellow; height: 150px; width: 100%;"></div> <p>Również w badaniu SELECT-PsA 1 bezpośrednio porównującym upadacynyb z adalimumabem</p>	NIE	<p>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), dopuszcza się odstępstwo od oszacowania ICUR i przeprowadzenie analizy ekonomicznej z wykorzystaniem CMA w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.</p> <p>W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż w sytuacji udowodnionej statystycznie istotnej przewagi w skuteczności leczenia upadacynybem względem inhibitora TNF-alfa (adalimumabu) wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów jest rozwiązaniem konserwatywnym oraz wykonania analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów nie należy rozpatrywać jako ograniczenie.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wykazano istotne statystycznie różnice między ocenianymi interwencjami: w rozdz. 6.1.2 AKL wnioskodawcy wskazano, iż w 24 tyg. leczenia zanotowano również wyższy odsetek osiągnięcia odpowiedzi ACR20 wśród chorych stosujących UPA 15 mg w porównaniu do ADA 40 mg. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej; w rozdz. 6.1.4: W grupie chorych stosujących UPA odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 po 24 tygodniach leczenia zanotowano u 52,4% chorych z grupy UPA 15 mg oraz 44,3% w grupie stosującej ADA. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie; w rozdz. 6.3.2: W 24. tygodniu terapii odpowiedzi PASI 75, 90 i 100 wystąpiły odpowiednio u 64,0%, 41,6% i 26,6% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 58,8%, 45,0% i 27,5% chorych w grupie ADA 40 mg. Różnice istotne statystycznie na korzyść UPA odnotowano w stosunku do PASI 75. Dodatkowo wnioskodawca w AE wskazał, iż należy podkreślić, że w ramach Analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do jednego z leków dotychczas refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Tym samym dla ww. porównań niespełnione są również kolejne punkty § 5 Rozporządzenia.</p>		
<p>3. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):</p> <p>a) Brak uzasadnienia dla pominięcia kosztów stosowania metotreksatu (MTX), który zgodnie z ChPL Rinvoq może być stosowany w skojarzeniu z upadacytynibem.</p> <p>b) Na dzień złożenia wniosku w obowiązującym programie lekowym B.35 zniesiono maksymalny nieprzerwany czas leczenia wynoszący 18 miesięcy, w związku z czym brak jest uzasadnienia dla przyjęcia 18-miesięcznego horyzontu czasowego w analizie.</p>	TAK	Przedstawiono dodatkowe wyjaśnienia
<p>4. Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia) oraz analiza wpływu na budżet 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</p>	?	<p>Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie wariantu, w którym pacjenci leczeni są SEK w dawce 150 mg. Przedstawiono dodatkowe argumenty podtrzymujące pierwotne założenia.</p> <p>W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono roczny koszt stosowania SEK w dwóch dawkach: 150 mg i 300 mg.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia):</p> <p>Oszacowania w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet zostały przeprowadzone przy założeniu, że część pacjentów stosujących sekukinumab wymaga stosowania wyższej dawki leku w związku ze współistniejącą łuszczycą plackowatą. Jednak ze względu na fakt, że obecnie funkcjonuje oddzielny program lekowy obejmujący chorych z łuszczycą plackowatą, zasadność uwzględniania tych pacjentów w programie dla ŁZS jest wątpliwa. W opinii Agencji ww. oszacowania powinno przeprowadzić się nie uwzględniając tej grupy chorych.</p> <p>W związku z powyższym niespełnione zostały również odpowiednie kolejne punkty § 5 i § 6 Rozporządzenia.</p>		
<p>5. 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, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia):</p> <p>a) Brak uzasadnienia dla założenia, że w roku, w którym chory rozpoczyna udział w PL, jest objęty terapią pierwszoliniową przez średnio 6 miesięcy, na co składa się 1 cykl leczenia indukcyjnego i 1 leczenia podtrzymującego oraz że każdy chory zmieniający terapię w PL jest leczony nową technologią przez średnio 6 miesięcy w tym samym roku, w którym dokonana się zmiana terapii, na co składa się 1 cykl leczenia indukcyjnego i 1 leczenia podtrzymującego (BIA s. 26).</p> <p>b) Analogicznie do AE, brak uzasadnienia dla pominięcia kosztów stosowania metotreksatu (MTX), który zgodnie z ChPL Rinvoq może być stosowany w skojarzeniu z upadacytynibem.</p>	TAK	Przedstawiono dodatkowe wyjaśnienia
<p>III. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>6. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować, publikacja określona w bibliografii jako „Dane otrzymane przez Wnioskodawcę”, opisana jako „Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz dawkowania sekukinumabu (plik US Cosentyx 150mg vs 300mg use_PsA_AS dołączony do raportu)”.</p>	TAK	–

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

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

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna: zastosowano nieprawidłową technikę analityczną, analiza minimalizacji kosztów nie została zastosowana zgodnie z wytycznymi.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

ADEPT (Mease 2005)	Mease P. J., Gladman D. D., Ritchlin C. T., Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, <i>Arthritis &amp; Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology</i> 2005; 52(10): 3279-3289.
EXCEED (McInnes 2020)	McInnes I. B., Behrens F., Mease P. J. i in., Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial, <i>The Lancet</i> 2020; 395(10235):1496-1505.
FUTURE 2 (McInnes 2015)	McInnes I. B., Mease P. J., Kirkham B. i in., Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>The Lancet</i> 2015; 386(9999):1137-1146.
FUTURE 3 (Nash 2018c)	Nash P., Mease P. J., McInnes I. B. i in., Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3), <i>Arthritis research &amp; therapy</i> 2018; 20(1): 1-11.
FUTURE 4 (Kivitz 2019)	Kivitz A. J., Nash P., Tahir H. i in., Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab 150 mg with or without loading regimen in psoriatic arthritis: results from the FUTURE 4 study, <i>Rheumatology and therapy</i> 2019; 6(3): 393-407.
FUTURE 5 (Mease 2018)	Mease P., van der Heijde D., Landewé R. i in., Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2018; 77(6): 890-897.
GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)	Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. i in., Golimumab, a new human tumor necrosis factor $\alpha$ antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study, <i>Arthritis &amp; Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology</i> 2009; 60(4): 976-986.
IMPACT (Antoni 2005a)	Antoni C. E., Kavanaugh A., Kirkham B. i in., Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT), <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2005; 52(4): 1227-1236.
IMPACT 2 (Antoni 2005b)	Antoni C., Krueger G. G., de Vlam K. i in., Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2005; 64(8):1150-1157.
MAXIMISE (Baraliakos 2020)	Baraliakos X., Gossec L., Pournara E. i in., Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2020.
Mease 2000	Mease P. J., Goffe B. S., Metz J. i in., Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial, <i>The Lancet</i> 2000; 356(9227):385-390.
Mease 2004	Mease P. J., Kivitz A. J., Burch F. X. i in., Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression, <i>Arthritis &amp; Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology</i> 2004; 50(7): 2264-2272.
Mease 2010	Mease P. J., Woolley J. M., Singh A. i in., Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis, <i>The Journal of rheumatology</i> 2010; 37(6):1221-1227.
OPAL Beyond (Gladman 2017)	Gladman D., Rigby W., Azevedo V. F. i in., Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors, <i>New England Journal of Medicine</i> 2017; 377(16):1525-1536.
OPAL Boarden (Mease 2017a)	Mease P., Hall S., FitzGerald O. i in., Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis, <i>New England Journal of Medicine</i> 2017; 377(16):1537-1550.
RAPID-PsA (Mease 2014)	Mease P. J., Fleischmann R., Deodhar A. A. i in., Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA), <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2014;73(1): 48-55.

SELECT-PsA 1 (McInnes 2020)	McInnes, Iain, et al. LB0001 Efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PsA-1): A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. 2020.
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	Mease P. J., Lertratanakul A., Anderson J. K. i in., Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2021; 80(3): 312-320.
SPIRIT-H2H (Mease 2020c)	Mease P. J., Smolen J. S., Behrens F., A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2020; 79(1):123-131.
SPIRIT-H2H (Smolen 2020b)	Smolen J. S., Mease P., Tahir H. i in., Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2020; 79(10):1310-1319.
SPIRIT-P1 (Mease 2017b)	Mease P. J., van der Heijde D., Ritchlin C. T. i in., Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2017; 76(1): 79-87.
SPIRIT-P2 (Nash 2017)	Nash P., Kirkham B., Okada M. i in., Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial, <i>The Lancet</i> 2017; 389(10086): 2317-2327.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACR/NPF 2018	Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. <i>Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> . 2019;4(1):31-58. doi:10.1177/2475530318812244
AWMSG	Medicines appraisals: upadacitinib (Rinvoq) <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/upadacitinib-rinvoq/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/upadacitinib-rinvoq/</a> (data dostępu: 11.06.2021 r.)
CADTH	CADTH Reimbursement Review: upadacitinib <a href="https://www.cadth.ca/upadacitinib-0">https://www.cadth.ca/upadacitinib-0</a> (data dostępu: 11.06.2021 r.)
EULAR 2019	Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2020 Jun;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159. PMID: 32434812; PMCID: PMC7286048.
G-BA	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/651/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/651/</a> (data dostępu: 11.06.2021 r.)
GRAPPA 2015	Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23. PMID: 26749174.
HAS	Avis Sur Les Médicaments: RINVOQ (upadacitinib) - Rhumatisme psoriasique <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271030/fr/rinvoq-upadacitinib-rhumatisme-psoriasique">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271030/fr/rinvoq-upadacitinib-rhumatisme-psoriasique</a> (data dostępu: 11.06.2021 r.)
NICE	Upadacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs [ID2690] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10666">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10666</a> (data dostępu: 11.06.2021 r.)
PSR 2015	Vieira-Sousa E, Machado PM, Costa J, et al. PORTUGUESE RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF BIOLOGICAL THERAPIES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS--2015 UPDATE. <i>Acta Reumatol Port</i> . 2015 Jul-Sep;40(3):275-90. PMID: 26610694.
SIR 2017	Marchesoni A, Olivieri I, Salvarani C, et al. Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2017 Nov-Dec;35(6):991-1010. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29185959.



SMC 2021	Medicines advice: upadacitinib (Rinvoq) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2361/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2361/</a> (data dostępu: 11.06.2021 r.)
SSR 2018	Torre Alonso JC, Díaz Del Campo Fontecha P, Almodóvar R, et al. Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis. <i>Reumatol Clin (Engl Ed)</i> . 2018 Sep-Oct;14(5):254-268. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.08.007. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29111261.
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W, Świerkot J, Stanisławska-Biernat E. Psoriatic arthritis. <i>Reumatologia/Rheumatology Supplements</i> . 2016;22-25. doi:10.5114/reum.2016.59995.

**Pozostałe publikacje**

ChPL Rinvoq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 03.02.2021 r.)
Raport nr OT.4331.24.2019	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacetynyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)” (nr w BIP 99/2019) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6057-99-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6057-99-2019-zlc</a>
Raport nr OT.4351.32.2017	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (Iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L 40.0)” (nr w BIP 109/2017) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5101-109-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5101-109-2017-zlc</a>
Raport nr OT.4351.14.2017	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)” (nr w BIP 55/2017) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4971-055-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4971-055-2017-zlc</a>
Szczeklika 2016	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2016
Dogra i Mahajan 2016	Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. <i>Indian Dermatol Online J</i> . 2016 Nov-Dec;7(6):471-480. doi: 10.4103/2229-5178.193906. PMID: 27990381; PMCID: PMC5134160.

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 12.04.2021 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.2, [REDACTED], Warszawa, 08.06.2021 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 16.04.2021 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 16.04.2021 r.
- Zał. 5. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Rinvoq zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4231.24.2021.AZ.9.
- Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego