

Rekomendacja nr 85/2021

z dnia 9 lipca 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu:
w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci
łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1,
M 07.2, M 07.3)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu (UPA) względem adalimumabu (ADA) i placebo (PLC) przeprowadzono na podstawie badań pierwotnych SELECT-PsA 1, SELECT-PsA 2 (porównanie tylko z PLC). Wyniki badania SELECT-PsA 1 wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść UPA względem ADA w zakresie wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg ACR20, ACR 50 oraz PASI 75 oraz jakości życia mierzonej w skali HAQ DI. 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. Przy czym należy podkreślić, że populacja chorych uczestnicząca w ww. badaniach jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do Programu lekowego B.35, co przekłada się na niepewność wnioskowania.

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo upadacytnibu (UPA) z pozostałymi aktywnymi komparatorami, aktualnie finansowanymi w programie lekowym B.35. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla alternatywnych technologii. 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 (zarówno w badaniu SELECT-PsA 1, jak i w badaniu SELECT-PsA 2).

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

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów. 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

. Należy zaznaczyć, że 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.

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

[redacted] Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej oraz kosztów leczenia. Ponadto, uwzględnione w analizie koszty pochodzą z analizy ekonomicznej i modelowane są w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej UPA. Zatem ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy przekładają się na niepewność wnioskowania w ramach analizy wpływu na budżet.

W odnalezionych wytycznych brak jest informacji dotyczących stosowania upadacytynibu w ŁZS – został on zarejestrowany po dacie publikacji odnalezionych dokumentów.

Zidentyfikowano 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania UPA w leczeniu ŁZS (francuską HAS 2021 i szkocką SMC 2021). W rekomendacji SMC 2021 wskazano ograniczenie do stosowania u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy nie zareagowali odpowiednio na co najmniej dwa konwencjonalne DMARDs (cDMARDs), podawane pojedynczo lub w skojarzeniu.

Reasumując, należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności ocenianej technologii na podstawie dostępnych dowodów naukowych jest obarczone niepewnością. Niemniej, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych lek stanowi dodatkową alternatywę terapeutyczną dla osób z ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Zatem, w ślad za stanowiskiem Rady, uznaje się za zasadne finansowanie ocenianej terapii ze środków publicznych pod warunkiem [redacted]

Ponadto, zgodnie z opinią Rady Przejrzystości za zasadne uznaje się uwzględnienie uwag do wnioskowanego programu lekowego w zakresie:

- doprecyzowania zapisów dotyczących kwalifikacji do programu lekowego;
- zmiany definicji odpowiedzi na leczenie w zakresie oceny parametrów DAS28 lub DAS: zmniejszenie wartości tych parametrów o co najmniej 20% po 3 mies. oraz osiągnięcie DAS 28.

Przedmiot wniosku

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

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

we wskazaniu: 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)”.

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

Problem zdrowotny

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.

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. Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech.

Brak jest dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się dostępnych 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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

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 zasadny, zgodny z odnalezionymi wytycznymi i opiniami ekspertów i opcjami terapeutycznymi finansowanymi w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem JAK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvoq jest wskazany m.in. 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

[Redacted]

[Redacted]

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją SELECT-PsA 1 (McInnes 2020) oraz SELECT-PsA 2 (Mease 2020), w których upadacytynib 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). Okres obserwacji w badaniu SELECT-PsA 1 wyniósł 24 tyg., natomiast badanie SELECT-PsA 2 jest w toku (w publikacji podano wyniki dla 24 tyg). Liczba pacjentów w badaniu SELECT-PsA 1 wynosiła N=1 704, w tym UPA w dawce 15 mg: 429, UPA w dawce 30 mg: 423, ADA: 429, PLC: 423. Liczba pacjentów w badaniu SELECT-PsA 2 wynosiła N=641, w tym UPA 15: 211, UPA 30: 218, PLC: 212. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration dla badań wykazała niejasne ryzyko błędu w domenie ukrycie kodu randomizacji i niskie w pozostałych ocenianych domenach.

Uwzględniono dodatkowe dane dla ww. badań przedstawione w dokumencie EMA 2021.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z pozostałymi komparatorami. W celu porównania pośredniego do przeglądu włączono 20 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do metaanalizy sieciowej (NMA), w których w większości aktywne leczenie porównywano z placebo:

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

Skuteczność

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

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)

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]

Bezpieczeństwo

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

W badaniu SELECT-PsA 1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania UPA względem ADA. Z kolei dla porównania z PLC 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 powyższym, w celach poglądowych, wnioskodawca zestawiał wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania poszczególnych terapii pochodzące z badań włączonych do metaanalizy sieciowej, przy czym w nieniejszej analizie odstapiono od ich szczegółowego opisywania.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena efektywności praktycznej

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań dotyczących efektywności praktycznej spełniających założone kryteria włączenia.

Informacje na podstawie ChPL

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

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących upadacetynyb z certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, iksekizumabem i sekukinumabem czy tofacytynibem. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie (NMA). Należy jednak mieć na uwadze, że porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki NMA należy traktować z ostrożnością. Wyniki dla UPA dla punktów rozpatrywanych w ramach NMA zostały uwzględnione na podstawie danych z badania SELECT-PsA 1 oraz SELECT-PsA 2;

- Porównanie bezpośrednio przeprowadzono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych. Przy czym populacja chorych uczestnicząca w badaniach jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do Programu lekowego B.35;
- 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;
- 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.

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

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

W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania SELECT-PsA 1 dowodzącego wyższości UPA nad komparatorem (adalimumabem) w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii upadacytynibem (Rinvoq, UPA) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów została przeprowadzona z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA).

Założenia analizy:

- komparatory: leki refundowane w ramach PL B.35: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CER), etanercept (ETA), golimumabem (GOL), infliksymab (INF), iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK), tofacytynib (TOF),
- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta),
- horyzont czasowy: 18-miesięczny,
- uwzględnione koszty: interwencji i komparatorów oraz podania leków.

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

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].

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano łącznie [redacted] możliwych scenariuszy.

Wyniki analizy wrażliwości w większości [redacted]

Największy wpływ na wzrost wielkości kosztów inkrementalnych [redacted]

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

Ograniczenia

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej opierają się na wynikach analizy klinicznej. Zatem ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania w zakresie analizy ekonomicznej.

- Pomimo odnalezienia badania SELECT-PsA 1 bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z jednym z wybranych komparatorów, które wykazało istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami oraz [redacted], wnioskodawca przyjął założenie o równorzędnej skuteczności UPA i komparatorów, na podstawie którego przeprowadzono CMA. Równocześnie wnioskodawca wskazuje, że w związku z odnalezieniem badania SELECT-PsA 1, w którym – jak wskazano powyżej – zaobserwowano istotne statystycznie 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. 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 pierwszorzędownego i punktów drugorzędowych.

Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami analizy 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. Z uwagi na nieuwzględnienie 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

Wyniki oszacowań Agencji

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

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

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

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

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

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

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

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta),
- horyzont czasowy: 2-letni (lata 2022-2023),
- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej,
- liczebność populacji – [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

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

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

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

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych

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

kolejno w I. i II. roku analizy,

Natomiast największy wpływ na spadek wydatków inkrementalnych

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

kolejno w I. i II. roku analizy).

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej oraz kosztów leczenia. Uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty pochodzą z analizy ekonomicznej i modelowane są w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej 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. Zatem ograniczenia analizy klinicznej i analizy ekonomicznej wnioskodawcy stanowią również ograniczenia AWB.

Uwagi do programu lekowego

Podsumowując, w opiniach ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję wskazano m.in. propozycje zmian w zapisach wnioskowanego programu lekowego dotyczące oceny działania NLPZ po 2 tygodniach stosowania (zamiast 4) i oraz zmiany 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.

Ponadto według jednego z ekspertów klinicznych 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 ekspert 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 ekspert proponuje wprowadzenie linii leczenia w zależności od ceny leku. Wg wiedzy eksperta 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. Zdaniem eksperta 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.

Szczegółowe uwagi ekspertów klinicznych oraz zakres zmian proponowanych w zapisach programu lekowego przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W związku z wynikami BIA, które

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne:

- European League Against Rheumatism EULAR 2019 (Europa),
- American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation ACR/NFP 2018 (Ameryka Płn.),
- Tłustołowicz 2016 (Polska),
- Spanish Society of Rheumatology SSR 2015 (Hiszpania),
- Italian Society of Rheumatology SIR 2015 (Włochy),
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis GRAPPA 2015 (międzynarodowe),
- Portuguese Society of Rheumatology PSR 2015 (Portugalia).

Mając na uwadze zapisy wnioskowanego programu lekowego przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia ŁZS 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 brak jest informacji dotyczących stosowania upadacytynibu z ŁZS – 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.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne pozytywne odnoszące się do ocenianej technologii:

- Scottish Medicines Consortium SMC 2021 (Szkocja),
- Haute Autorité de Santé HAS 2021 (Francja),

Podsumowując, w ww. rekomendacjach powoływano się na skuteczność kliniczną upadacytynibu oraz na zwiększanie dostępności do leków biologicznych. W rekomendacji SMC 2021 wskazano ograniczenie do stosowania u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy nie zareagowali odpowiednio na co najmniej dwa konwencjonalne DMARDs (cDMARDs), podawane pojedynczo lub w połączeniu. Natomiast w uzasadnieniu rekomendacji HAS 2021 uznano 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.

Ponadto zidentyfikowano informacje nt. dwóch trwających postępowań (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH, Kanada i Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA, Niemcy) oraz dwóch zawieszonych postępowań (ze względów proceduralnych, National Institute for Health and Care Excellence NICE, Anglia i National Centre for Pharmacoeconomics NCPE, Irlandia).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.04.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.186.2021.10.RBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabletek, EAN: 08054083020334, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 85/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.
2. Raport nr OT.4231.24.2021 „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)«”, data ukończenia: 24 czerwca 2021 r.