

Rekomendacja nr 34/2022

z dnia 12 kwietnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib)

w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry upadacytynibem (ICD-10 L.20)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) w programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry upadacytynibem (ICD-10 L.20)”.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) w programie lekowym B.124. Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L.20)”, **pod warunkiem** stosowania w populacji pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, dostosowania zapisów istniejącego programu lekowego,

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim upadacytynibu (UPA) w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu z placebo i BSC w populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym, a także młodzieży (12-17 r.ż.) z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz upadacytynibu (UPA) w porównaniu z dupilumabem (DUPI) w populacji dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim.

W badaniu Ad Up otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść upadacytynibu vs BSC m.in. w odpowiedzi EASI-75, odpowiedzi vIGA-AD oraz w poprawie wyniku WP-NRS o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu w 16. tygodniu.

W badaniu Head Up istotnie statystycznie częściej w grupie UPA w porównaniu z grupą DUPI występowała odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu (71,0% vs 61,0%) oraz minimalnie klinicznie istotna poprawa w ocenie świądu (tj. poprawa o ≥ 4 punkty względem wartości początkowej wg WP-NRS) (55,3% vs 35,7%).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że upadacytynib jest skuteczniejszy w porównaniu z komparatorami w analizowanych populacjach w relatywnie krótkiej obserwacji. Należy również pamiętać, że są to trwające badania, a więc aktualnie końcowe wyniki nie są znane.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Mając na uwadze powyższe oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, pod warunkiem stosowania w populacji pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, dostosowania zapisów istniejącego programu lekowego, [Redacted]

[Redacted]

Przedmiot wniosku

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

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

w programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry upadacytynibem (ICD-10 L.20)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej:

Problem zdrowotny

ICD-10: L20 - Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinnie, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze.

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% chorujących dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 50% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż., u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego. Atopowe zapalenie skóry jest najczęstszą chorobą alergiczną okresu wczesnodziecięcego. Większość informacji odnoszących się do epidemiologii tego schorzenia dotyczy populacji dziecięcych. W piśmiennictwie zdecydowanie mniej jest danych na temat częstości występowania AZS u osób dorosłych. Dane te kształtują się na poziomie od 1% (wśród dorosłych, u których występują objawy AZS w momencie badania) do 5,1% (wśród osób z rozpoznaniem AZS w wywiadzie). Znaczne różnice w częstości występowania choroby obserwuje się pomiędzy poszczególnymi krajami, np. we wschodniej części Finlandii wynosi ona 17,7%, podczas gdy w Rosji jest znacznie niższa i kształtuje się na poziomie 7,9%

Patogeneza AZS jest złożona, a rozwój i stopień nasilenia choroby jest zależny od działania czynników środowiskowych, immunologicznych, nieimmunologicznych oraz genetycznych. Główne zjawiska obserwowane w AZS to skłonność do rozwoju IgE-zależnej alergizacji na popularne alergeny pokarmowe i powietrzno-pochodne, nierównowaga pomiędzy limfocytami pomocniczymi linii Th1 i Th2 oraz uwarunkowany genetycznie defekt bariery naskórkowej. Na rozwój AZS ma znaczący wpływ ułatwiona kolonizacja skóry przez patogeny wirusowe, grzybicze i bakteryjne, zwłaszcza gronkowca złocistego.

Rozpoznanie AZS ustala się na podstawie przewlekłego i nawrotowego charakteru zmian skórnych, które ocenia się wg tzw. kryteriów większych (kryteria Hanifina i Rajka): świąd, typowa lokalizacja (okolice zgięciowe w populacji dorosłych, twarz oraz powierzchnie wyprostne w populacji pediatrycznej), przewlekły oraz nawrotowy przebieg, dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy.

AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych.

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne u pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią atopowego zapalenia skóry zalecane jest wykorzystanie cyklosporyny i/lub metotreksatu i/lub mykofenolanu mofetylu i/lub azatiopryny i/lub doustnych glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) i/lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) i/lub miejscowych glikokortykosteroidów (mometazon).

Jako komparatory Wnioskodawca wskazał u pacjentów dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego - najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), a u dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim - dupilumab.

Wybór komparatorów przez Wnioskodawcę uznano za zasadny, aczkolwiek z zastrzeżeniem dotyczącym niespójności opisu BSC w analizach Wnioskodawcy. Szczególną uwagę zwraca przyjęcie emolientów jako składowej BSC, które nie są refundowaną technologią w warunkach polskich. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej Agencji, znaczna część pacjentów korzysta z leków recepturowych, czego nie uwzględniono w analizach Wnioskodawcy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i układu immunologicznego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvoq jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z:

- umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego;
- czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia;
- czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia;
- czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym dotyczącym leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży.

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.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci w wieku 12 lat i powyżej z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

W przeglądzie systematycznym odnaleziono badania RCT oceniające skuteczność upadacytynibu (UPA) w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) (obejmującym stosowanie emolientów, miejscowych kortykosteroidów oraz u niektórych chorych stosowanie inhibitorów kalcyneuryny) w porównaniu z placebo i BSC oraz upadacytynibu (UPA) w porównaniu z dupilumabem (DUPI).

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie na podstawie danych z badań klinicznych:

- Ad Up (UPA+BSC vs PLC+BSC) - randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy u pacjentów w wieku 12-75 lat chorych na przewlekłe AZS o nasileniu umiarkowanym

do ciężkiego. Liczba pacjentów: 300 w grupie UPA 15 mg + BSC, 297 w grupie UPA 30 mg + BSC i 304 w grupie PLC + BSC. Okres obserwacji: 16 tyg.; Faza przedłużona badania (zaślepienia) obejmowała 52 tyg.

- Heads Up (UPA vs DUPI) – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy u dorosłych pacjentów chorych na przewlekłe AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Liczba pacjentów: 348 w grupie UPA 30 mg i 344 w grupie DUPI 300 mg. Okres obserwacji: 24 tyg.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration. W badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na niskie.

Badania zostały również ocenione w skali Jadad na maksymalną liczbę punktów (5 punktów).

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie UPA+BSC vs PLC+BSC

Przedstawione poniżej wyniki odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni.

Różnice istotne statystycznie na korzyść UPA+BSC w porównaniu z PLC+BSC wykazano w ocenie:

- odpowiedzi EASI-75

UPA 15 mg + BSC = 194 (64,7%) pacjentów RD (95% CI) = 38,1 (30,8; 45,4)

UPA 30 mg + BSC = 229 (77,1%) pacjentów RD (95% CI) = 50,6 (43,8; 57,4)

PLC + BSC = 80 (26,3 %) pacjentów

- odpowiedzi EASI-90

UPA 15 mg + BSC = 128 (42,7%) pacjentów RD (95% CI) = 29,5 (22,8; 36,3)

UPA 30 mg + BSC = 187 (63,0 %) pacjentów RD (95% CI) = 49,9 (43,3; 56,4)

PLC + BSC = 40 (13,2%) pacjentów

- odpowiedzi EASI-100

UPA 30 mg 67 (22,6 %) pacjentów vs 4 (1,3%) pacjentów RD (95% CI) = 21,2 (16,3; 26,1)

- zmiany wyniku wg EASI w 16. tygodniu względem wartości początkowych

UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC LSMD (95% CI) = -32,1 (-26,9; -37,4)

UPA 30 mg + BSC vs PLC + BSC LSMD (95% CI) = -41,5 (-36,2; -46,7)

- odpowiedzi vIGA-AD (definiowano jako wynik 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych ogólnego nasilenia AZS)

UPA 15 mg + BSC = 119 (39,7%) pacjentów RD (95% CI) = 28,5 (22,1; 34,9)

UPA 30 mg + BSC = 174 (58,6%) pacjentów RD (95% CI) = 47,6 (41,1; 54,0)

PLC + BSC = 33 (10,9%) pacjentów

W grupie osób wieku 12-17 lat w 16. tygodniu odpowiedź vIGA-AD występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną [ok. 31% vs ok. 8%; RD (95% CI) = 23,3 (6,6; 39,9)].

- odpowiedzi WP-NRS (poprawa wyniku o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu odczuwanego przez chorego)
 - UPA 15 mg + BSC = 149 (51,7 %) pacjentów RD (95% CI) = 36,8 (29,7; 43,8)
 - UPA 30 mg + BSC = 186 (63,9%) pacjentów RD (95% CI) = 48,8 (41,9; 55,7)
 - PLC + BSC = 44 (15,0%) pacjentów
- zmiany wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych
 - UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC LSMD (95% CI)= -33,1 (-24,4; -41,7))
 - UPA 30 mg + BSC vs PLC + BSC LSMD (95% CI)= -41,8 (-33,1; -50,5)
- średniej liczby dni wolnych od stosowania kortykosteroidów z odpowiedzią EASI-75
 - UPA 15 mg + BSC Średnia (SD) = 33,5 (35,3) dni $p < 0,0001$
 - UPA 30 mg + BSC Średnia (SD) = 47,5 (38,4) dni $p < 0,0001$
 - PLC + BSC Średnia (SD) = 7,9 (19,1) dni

W fazie przedłużonej badania:

- chorzy z grupy PLC + BSC zostali ponownie zrandomizowani do grup UPA 15 mg + BSC lub UPA 30 mg + BSC,
- chorzy z grup przyjmujących UPA kontynuowali leczenie.

W 52. tygodniu leczenia:

- częstość odpowiedzi EASI-75 w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC wyniosła odpowiednio 50,8% oraz 69,0%;
- wartość średniej (LSM) zmiany procentowej w porównaniu z wartością początkową wg EASI wyniosła:
 - -67,7 (95% CI: -71,0; -64,3) w grupie UPA 15 mg + BSC
 - -77,4 (95% CI: -80,8; -74,0) w grupie UPA 30 mg + BSC;
- oszacowana częstość odpowiedzi vIGA-AD wyniosła:
 - 33,5% w grupie UPA 15 mg + BSC
 - 45,2% w grupie UPA 30 mg + BSC.

Skuteczność upadacytynibu w zakresie odpowiedzi EASI-75 oceniona w 16. tygodniu badania utrzymywała się do 52. tygodnia fazy przedłużonej.

Porównanie bezpośrednie UPA vs DUPI

Przedstawione poniżej wyniki odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni.

Różnice istotne statystycznie na korzyść UPA w porównaniu z DUPI wykazano w ocenie:

- odpowiedzi EASI-75
71,0% vs 61,0% pacjentów RD (95% CI) = 10,0 (2,9; 17,0)
- odpowiedzi EASI-90
ok. 61% vs ok. 39% pacjentów RD (95% CI) = 21,8 (b/d)
- odpowiedzi EASI-100
ok. 28% vs ok. 8% pacjentów RD (95% CI) = 20,3 (b/d)
- odpowiedzi WP-NRS (poprawa wyniku o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu odczuwanego przez chorego)
55,3% vs 35,7% pacjentów RD (95% CI) = 19,3 (b/d)
- zmiany wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych
LSMD (95% CI) = -17,84
Średnia procentowa poprawa w ocenie nasilenia świądu wg WP-NRS względem wartości początkowych była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA 30 mg niż w grupie DUPI 300 mg w 1. i 4. tygodniu obserwacji. Istotna statystycznie przewaga UPA utrzymywała się do 16. tygodnia.

Dla 24 tyg. okresu obserwacji odnotowano także istotnie statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi WP-NRS w porównaniu z grupą kontrolą (50,3% vs 42,0%; RD (95% CI) = 8,3 (0,8; 15,8)).

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie UPA+BSC vs PLC+BSC

W żadnej z grup z badania Ad Up nie wystąpił zgon. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).

W grupie przyjmującej upadacytynib 30 mg w skojarzeniu z BSC odnotowano istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do PLC+BSC (215 vs 190 pacjentów; OR=1,56 (1,10; 2,20)). Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wśród zdarzeń niepożądanych określonych jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse event of special interest*) nie odnotowano żadnego przypadku aktywnej gruźlicy, chłoniaka, orzeczonej perforacji jelit, orzeczonego zdarzenia sercowo-naczyniowego czy orzeczonej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej istotnie statystycznie częściej występowała w grupie leczonej UPA w dawce 30 mg niż w grupie otrzymującej placebo, dla pozostałych AESI nie stwierdzono IS pomiędzy badanymi grupami.

Porównanie częstości zdarzeń związanych z leczeniem (TEAE) wskazuje, że u pacjentów leczonych UPA w dawce 15 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC w trakcie leczenia występował trądzik występujący w trakcie leczenia (30 vs 6 pacjentów; OR=5,50 (95%CI: 2,25; 13,42)).

W grupie pacjentów leczonych UPA w dawce 30 mg w porównaniu do grupy PLC istotnie statystycznie:

- częściej w trakcie leczenia występował:
 - trądzik;
 - opryszczkowe zapalenie jamy ustnej;
 - zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej.
- rzadziej w trakcie leczenia występowało zaostrzenie AZS.

Dla pozostałych AESI nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Porównanie bezpośrednie UPA vs DUPI

Okres obserwacji 16 tygodni

W badaniu Heads Up wystąpiło 1 zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu u pacjenta stosującego UPA. Przyczyną zgonu była bronchopneumonia (oskrzelowe zapalenie płuc) związana z grypą. Różnica pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie.

U pacjentów leczonych upadacynibem istotnie statystycznie częściej niż u pacjentów leczonych dupilimumabem występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane, dla których w ocenie badacza istnieje wiarygodne prawdopodobieństwo, że są związane z leczeniem.

Wśród zdarzeń niepożądanych określonych jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w grupie pacjentów leczonych UPA 30 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie otrzymującej DUPI występowała zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej oraz niedokrwistość [7 vs 1, OR=7,04 (95%CI: 0,86; 57,54), RD=0,02 (95%CI: 0,001; 0,03)]. Dla pozostałych ocenianych AESI nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy grupami.

Porównanie częstości zdarzeń związanych z leczeniem (TEAE) wskazało, że w grupie pacjentów leczonych UPA w porównaniu do DUPI w trakcie leczenia istotnie statystycznie:

- częściej występował:
 - trądzik;
 - zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej (z powodu zwiększonej aktywności fosfatazy kreatynowej 2 chorych przerwało leczenie)
- rzadziej występowało zapalenie spojówek.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie odnotowano IS różnic.

Przedłużony okres obserwacji (30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI)

U pacjentów leczonych upadacynibem istotnie statystycznie częściej niż u pacjentów leczonych dupilimumabem występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane, dla których w ocenie badacza istnieje wiarygodne prawdopodobieństwo, że są związane z leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *severe adverse events*).

Porównanie częstości zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) wskazało, że u pacjentów leczonych UPA istotnie statystycznie częściej niż w grupie otrzymującej DUPI występowały:

- zwiększona aktywność fosfokinaz;
- niedokrwistość;
- zakażenie wirusem *Herpes zoster*.

Porównanie częstości zdarzeń związanych z leczeniem (TEAE) wskazało, że w grupie pacjentów leczonych UPA w porównaniu do DUPI w trakcie leczenia istotnie statystycznie:

- częściej występował:

- trądzik;
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej;
- zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej;
- rzadziej występowało zapalenie spojówek.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Badanie Rising Up

To trwające, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie klinicznym III fazy, mające na celu ocenę bezpieczeństwa upadacytynibu podawanego w skojarzeniu z miejscowym kortykosteroidem (TCS) w leczeniu pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Do badania włączano wyłącznie pacjentów w wieku 12-75 lat pochodzących z Japonii, z nasileniem AZS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, trwającym co najmniej 3 lata i udokumentowaną historią niewłaściwej odpowiedzi na leczenie miejscowe lub systemowe w przeciągu ostatnich 6 miesięcy.

W żadnej z badanych grup nie odnotowano zgonu w czasie badania. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) wystąpiły u:

- 58 (64%) pacjentów leczonych UPA 30mg +TCS;
- 51 (56%) leczonych UPA 15 mg +TCS;
- 38 (42%) pacjentów otrzymujących PLC+TCS.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły z porównywalną częstością (po 1 pacjencie w każdej z grup).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u:

- 2 (2,2%) pacjentów leczonych UPA 15 mg + TCS;
- 1 (1,1%) pacjenta leczonego UPA 30 mg + TCS;
- 1 (1,1%) pacjenta otrzymującego PLC + TCS.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) to:

- trądzik (47,9 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 30 mg + TCS vs 29,0 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 15 mg +TCS);
- zapalenie nosogardzieli (46,6 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 30 mg + TCS vs 36,2 zdarzenia/ 100 pacjentów w grupie UPA 15 mg +TCS);
- zakażenie *Herpes zoster* (13,5 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 30mg + TCS versus 6,0 zdarzeń w/ 100 pacjentów w grupie UPA 15 mg + TCS);
- bóle stawów (9,8 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 30 mg+TCS, brak zdarzeń w grupie UPA 15 mg+TCS).

Autorzy badania wskazują, że upadacytynib w skojarzeniu z miejscowym kortykosteroidem ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wyniki badania Rising Up są zbieżne z wcześniej opublikowanymi badaniami dla tej populacji chorych.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to:

- zakażenia górnych dróg oddechowych
- trądzik,

a często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

- zapalenie oskrzeli, półpasiec, opryszczka, zapalenie mieszków włosowych, grypa
- niedokrwistość, neutropenia
- hipercholesterolemia
- kaszel
- bóle brzucha, nudności
- pokrzywka
- zmęczenie, gorączka
- zwiększona aktywność CPK, ALAT, ASPAT, zwiększenie masy ciała
- ból głowy.

Ograniczenia analizy klinicznej

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych oraz badań typu *real-world* dla upadacytynibu stosowanego w analizowanej populacji, dlatego też obecnie nie jest możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.
- W badaniu Ad Up nie przedstawiono szczegółowych danych odnośnie ilości stosowanych kortykosteroidów ze względu na niejednorodność przepisywanych leków. Protokół badania wymagał stosowania miejscowych kortykosteroidów o określonej sile działania, jednak ostatecznie to lekarz decydował o rodzaju i postaci leku zawierającego kortykosteroid. Autorzy badania podkreślają, że taki dobór glikokortykosteroidów do stosowania miejscowego (mGSK) może ściśle odzwierciedlać praktykę kliniczną. Leczenie zmian skórnych zależy m. in. od stopnia ich nasilenia, lokalizacji, wielkości zajętej powierzchni; a co za tym idzie należy zastosować odpowiednio dobrany lek na całą zmienioną skórę.
- W badaniu Ad Up nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa w podziale na osoby dorosłe oraz osoby w wieku 12-17 lat. Wyniki są dostępne dla wszystkich pacjentów przyjmujących UPA w dawce 30 mg. UPA dla pacjentów poniżej 18 r.ż. jest zarejestrowany tylko w dawce 15 mg.
- Badania Ad Up i Heads Up są badaniami trwającymi, dlatego też ostateczne wyniki nie są dostępne i nie zostały jeszcze opublikowane.
- Badania charakteryzują się aktualnie krótkim okresem obserwacji. W badaniu Heads Up wyniki obejmują 24. tygodnie (w tym 16. tygodni dla analizy pierwotnej).
- Do badania Rising Up włączono niewielką grupę pacjentów, która w całości należy do populacji japońskiej oraz ma ono krótki okres obserwacji.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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 166 758 zł (3 x 55 586 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.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania terapii upadacetynybem (UPA) w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry w ramach programu lekowego.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA) w dożywnym (63-letnim) lub 6-letnim (dla młodzieży 12-17 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej.

W analizie uwzględniono koszty: substancji czynnych, podania, BSC, leczenia zaostrzeń choroby oraz monitorowania i kwalifikacji do programu lekowego.

W analizie deterministycznej przetestowano parametry wpływ parametrów dotyczące m.in.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS:

- w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią AZS: [REDACTED]
- w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS: [REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej to:

- Brak przedstawienia przez Wnioskodawcę analizy probabilistycznej zalecanej przez Wytyczne HTA AOTMiT 2016.
- Oszacowania Wnioskodawcy nie obejmują ewentualnych RSS dla dupilumabu. [REDACTED]

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, z późn. zm.).

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 obecnością randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości UPA nad odpowiednio BSC oraz DUPI, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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 w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów (perspektywa wspólna) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED]

Objęcie refundacją produktu Rinvoq w ramach wnioskowanego programu lekowego z RSS, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku analizy oraz [redacted] w roku kolejnym. Kwota refundacji produktu leczniczego Rinvoq wynosi odpowiednio [redacted]. Wnioskodawca przyjmuje w scenariuszu istniejącym średni roczny koszt [redacted].

[redacted] wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego [redacted]. Kwota refundacji upadacynybnu wynosi [redacted].

Obliczenia własne Agencji

Po uwzględnieniu alternatywnego scenariusza dla populacji (modyfikacja parametrów w oparciu o liczebność populacji na podstawie wyników badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez Agencję), inkrementalne wydatki [redacted] dla oszacowań zarówno w pierwszym jak i kolejnym roku analizy. Jednak mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia dotyczące przyjętych kategorii kosztowych w scenariuszu istniejącym (głównie wydatki związane z refundacją dupilimumabu) oszacowania należy traktować z ostrożnością.

Ograniczenia

Do ograniczeń analizy można zaliczyć w szczególności niepewność oszacowania populacji docelowej. Zastosowanie przez Wnioskodawcę dużej liczby parametrów ograniczających populację pochodzących z różnych źródeł wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez Agencję średnioroczny koszt leczenia pacjentów wyniósł [redacted] przez co koszt leczenia zakładanej przez wnioskodawcę wielkości populacji z perspektywy NFZ wyniósłby [redacted]. Należy mieć na uwadze, że w bazach NFZ, z uwagi na czas przekazywania danych, brak jest danych odnośnie refundacji dupilimumabu (lek został objęty refundacją od listopada 2021). Dlatego też oszacowanie Wnioskodawcy jest najprawdopodobniej zawyżone względem rzeczywistości istniejącego.

Ponadto:

- Wnioskodawca nie przeprowadził badania rzeczywistego rynku substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu. W analizach wskazano w ramach BSC: emolienty (produkt nierefundowany), mometazon i takrolimus (postać maści nie jest refundowana) oraz nie odniesiono się do sposobu finansowania powyższych technologii w danym wskazaniu.
- Założenie dotyczące konstrukcji scenariusza istniejącego zostało opisane w sposób nieprawidłowy. Zgodnie z analizą wykonaną w załączonym dokumencie elektronicznym oraz stanem faktycznym, w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS jest refundowany dupilimumab. Prawidłowy opis powinien więc określać scenariusz istniejący jako DUPI+BSC w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią oraz jako BSC w pozostałych populacjach.
- Wnioskodawca nie przedstawił analizy wykorzystania innych świadczeń u pacjentów, np. w ramach JGP.
- Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków nie zostały właściwie uzasadnione. Ekstrapolacja ruchów rynkowych w oparciu o szcążtkowe dane z uprzednich postępowań (szczególnie w sytuacji zmiany rzeczywistości rynku refundowanych substancji) nie jest prawidłowym podejściem. Wnioskodawca nie przeprowadził ankiety wśród specjalistów prowadzących leczenie pacjentów z AZS w warunkach polskiej praktyki klinicznej.
- W modelu Wnioskodawca przyjął znacznie wyższe koszty generowane przez pacjentów niż wynika to z danych NFZ, przez co wnioskowanie dotyczące inkrementalnych wydatków jest znacznie ograniczone.

- Założenia Wnioskodawcy dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku nie są spójne ze wskazywanym poziomem sprzedaży. Zgodnie z wynikami dla pierwszego roku analizy zużycia zasobów oszacowano wykorzystanie [REDAKTOWANE], a deklaracja według wniosku wynosi [REDAKTOWANE]. Analiza dla drugiego roku refundacji wskazuje zapotrzebowanie na [REDAKTOWANE], a deklaracja obejmuje [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca nie odniósł się do powyżej wskazanych rozbieżności.

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do programu lekowego

Ekspert kliniczny wskazuje na następujące zmiany do zapisów proponowanego programu:

- wśród kryteriów kwalifikacji - zawężenie populacji do ciężkiej postaci AZS z jednoczesnym rozszerzeniem dostępności o pacjentów po niepowodzeniu terapii systemowej (bez wskazywania konkretnych terapii);
- dodanie do kryteriów wyłączenia - aktywnego zakażenia pasożytniczego lub infekcji lub choroby nowotworowej oraz warunków nieuzyskania poprawy jakości życia o minimalną istotną klinicznie różnicę wynoszącą 4 pkt. w porównaniu do wartości przy kwalifikacji do programu;
- rozszerzenie listy badań przy kwalifikacji do leczenia o badanie EKG oraz skalę oceny nasilenia zmian zgodnie z BSA;
- dodano specjalne ostrzeżenia i środki bezpieczeństwa dotyczące stosowania upadacytynibu;
- ograniczono czas leczenia do maksymalnie 96 tygodni.

Ponadto Agencja sugeruje:

- Przedstawiony przez Wnioskodawcę projekt programu lekowego zawiera nieuzasadnione przedstawionymi dowodami naukowymi oraz aktualną praktyką kliniczną kryteria znacząco ograniczające dostęp pacjentom do terapii. Aktualnie pacjenci w terapii systemowej przyjmują również inne produkty lecznicze niż cyklosporyna A. Mając na uwadze, że w badaniach przedstawionych w analizie klinicznej uczestniczyli pacjenci po nieokreślonych terapiach systemowych, wprowadzenie bezwzględnego kryterium włączenia jako odniesienie do terapii cyklosporyną A u pacjentów powyżej 18 r.ż. jest nieprawidłowe.
- Wskazano, że zaprzestanie leczenia w programie może mieć miejsce tylko w przypadku nieskuteczności terapii lub wystąpienia przeciwwskazań równoznacznych z kryteriami uniemożliwiającymi leczenie. Aktualnie nie ma dowodów na stosowanie upadacytynibu bez ograniczeń czasowych, w związku z czym należałoby opracować parametr obiektywnej skuteczności terapii pozwalający na bezpieczne zaprzestanie podawania upadacytynibu bez konieczności wyłączenia pacjenta z programu (z uwagi na przebieg atopowego zapalenia skóry). Pacjenci ze względu na nawracające stany ciężkie powinni być w dalszym ciągu uczestnikami programu, co minimalizuje koszty związane z ponowną kwalifikacją.
- Monitorowanie leczenia upadacytynibem u pacjentów po 65 r.ż. powinno być prowadzone z zachowaniem szczególnych środków ostrożności w związku ze zwiększonym ryzykiem epizodów sercowo naczyniowych oraz współtowarzyszącą wielochorobowością i polipragmazją skutkującą potencjalnym stosowaniem niezalecanych przy leczeniu produktem Rinvoq inhibitorów CYP3A4.

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 ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leku Rinvoq w ramach uzgodnionego programu lekowego.



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne/ Polskie Towarzystwo Alergologiczne/ Polskie Towarzystwo Pediatryczne / Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019/2020)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2021)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020/2021)
- European Task Force on Atopic Dermatitis/ European Academy of Dermatology and Venereology (ETFAD/EADV 2020)
- Society of Dermatology and Venereology/ Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health/ Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists/ Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology / Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology / Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology / Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDEMaST / ADOI / AAIITO / SIAAIC / SIAIP / SIDAPA / SIDerP 2020)

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi jako leczenie pierwszego rzutu wskazuje się zastosowanie emolientów, miejscowych glikokortykosteroidów oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus). Jeżeli terapia miejscowa nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie leczenia systemowego, które w przypadku umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje:

- leczenie przeciwdrobnoustrojowe (jeśli stwierdzono rozległe zakażenia bakteryjne skóry);
- glikokortykosteroidy doustne;
- fototerapię;
- cyklosporynę A;
- inne terapie, w tym: metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu i dupilumab.

Jedynie w polskich wytycznych wspomniano o obiecujących wynikach badań klinicznych dla nowych leków na AZS m. in. dla upadacytynibu.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2021, Haute Autorité de Santé – HAS 2021, Gemeinsamer Bundesausschuss - G-BA 2022) i jedną rekomendację pozytywną warunkową (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2022).

Australijska rekomendacja PBAC 2021 wskazuje dodatkowo, że konieczne jest obniżenie kosztów upadacytynibu do poziomu dupilumabu w celu uzyskania efektywności kosztowej. W rekomendacji francuskiej agencji HAS 2021 uznano, że upadacytynib przynosi dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu do dupilumabu. W dokumencie G-Ba 2022 odniesiono się do udowodnionej dodatkowej korzyści w przypadku upadacytynibu.

W rekomendacji kanadyjskiej CADTH 2022 wskazano liczne warunki decyzji pozytywnej, w których odniesiono się do:

- konieczności udokumentowania nietolerancji lub oporności na fototerapię (jeśli jej stosowanie jest dostępne), metotreksat i cyklosporynę przed kwalifikacją do terapii upadacytynibem.
- wydłużenia finansowania w przypadku udokumentowania co najmniej 75% poprawy w skali EASI;
- stałej opieki dermatologa nad pacjentami;
- konieczności redukcji ceny leku;
- wprowadzono zastrzeżenie, że maksymalny czas trwania terapii refundowanej ma wynosić 20 tygodni.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib) [redacted] Maksymalna cena zbytu netto wnioskowanego produktu [redacted] we Francji [redacted] w Estonii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.01.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2943.2021.17.RBO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, 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, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 32/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)” .

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.
2. Raport nr : OT.4231.2.2022 „Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 29.03.2022 r.