



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.*

*Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334, w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto produktu i [redacted] w stopniu zapewniającym osiągnięcie [redacted] oraz zabezpieczenia budżetu płatnika.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- 1) Kryteria kwalifikacji (z wyłączeniem wieku 12 lat i powyżej) winny być dostosowane do kryteriów obowiązujących w programie lekowym „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”;*
- 2) Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu wymagają uzupełnienia o aktywne zakażenie pasożytnicze, infekcję, chorobę nowotworową, które w opinii lekarza stanowią przeciwwskazanie do terapii upadacytynibem;*
- 3) Kryteria wyłączenia z programu wymagają uzupełnienia o nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenianej co 16 tygodni za pomocą skali DLQI o minimum 4 punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji;*
- 4) Badania przy kwalifikacji do leczenia wymagają uzupełnienia o badanie EKG.*



## Uzasadnienie

### Problem decyzyjny

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 w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., EAN 08054083020334, we wskazaniu leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”.

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10 L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, często występująca rodzinnie, zajmująca skórę właściwą i naskórek, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze (okolice zgięciowe u dorosłych, twarz i powierzchnie wyprostne u dzieci). Przewlekły przebieg choroby oraz stale występujący świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin, mają konsekwencje socjoekonomiczne, powodują zaburzenia snu, absencję w szkole i pracy, izolację społeczną, mogą być przyczyną depresji i myśli samobójczych. Do oceny nasilenia choroby i jej objawów oraz monitorowania leczenia stosowane są skale m.in: SCORAD, EASI, BSA i DLQI.

Leczenie pierwszego rzutu obejmuje: emolienty, glikokortykosteroidy stosowane miejscowo, inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) stosowane miejscowo. Jeżeli terapia miejscowa jest nieskuteczna włącza się terapie systemowe, które w umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniu skóry obejmują: leczenie przeciwdrobnoustrojowe (jeśli stwierdzono rozległe bakteryjne zakażenie skóry zmienionej chorobowo); glikokortykosteroidy doustne (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon); fototerapię; cyklosporynę A; metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu i dupilumab.

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK), które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w procesach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Atopowe zapalenie skóry jest wywoływane przez cytokiny prozapalne (IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 i INF-γ), które przekazują sygnały przez szlak JAK1. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które odpowiadają za objawy podmiotowe (świąd) i przedmiotowe (zmiany skórne) w atopowym zapaleniu skóry.

W populacji pacjentów dorosłych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym i populacji młodzieży z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Wnioskodawca, jako komparator do porównania

z upadacytynibem, wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. leczenie miejscowe z wykorzystaniem emolientów, glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego (furoinian mometazonu) oraz inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) do stosowania miejscowego, a w leczeniu systemowym: leczenie przeciwdrobnoustrojowe, leki antyhistaminowe, doustne glikokortykosteroidy, cyklosporynę A, fototerapię, metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu.

W populacji pacjentów dorosłych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu ciężkim Wnioskodawca, jako komparator do porównania z upadacytynibem, wskazał dupilumab.

#### Dowody naukowe

Pochodzą z wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań o wysokiej jakości: Ad Up i Heads Up.

W badaniu Ad Up oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs BSC + PLC w populacji pacjentów dorosłych (18-75 r.ż.) i młodzieży (12-17 r.ż.) z zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zrandomizowano i włączono łącznie 901 pacjentów (309 - UPA 15 mg; 297 - UPA 30mg, 304 - grupa kontrolna). Okres obserwacji w analizie pierwotnej 16 tygodni. Faza przedłużona badania (zaślepienia) 52 tygodnie.

W 16 tygodniu leczenia odpowiedź EASI-75, która stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy, występowała istotnie statystycznie i klinicznie częściej w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania odpowiedzi w populacji ITT wyniosła odpowiednio 65% vs 77% vs 26%. Wynik [redacted] badanej interwencji uzyskano również w grupie młodzieży (12-17 r.ż.).

W 16 tygodniu leczenia odpowiedź vIGA-AD, która stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy, występowała istotnie statystycznie i klinicznie częściej w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania odpowiedzi wyniosła odpowiednio ok. 40% vs 59% vs 11%. Wynik istotny statystycznie na korzyść badanej interwencji UPA 15 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną BSC + PLC uzyskano również w grupie młodzieży (12-17 r.ż.) odpowiednio ok. 31% vs 8%.

W 16 tygodniu leczenia w populacji ITT poprawa wyniku WP-NRS o 4 punkty i więcej w ocenie świądu występowała istotnie statystycznie częściej w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania odpowiedzi wyniosła odpowiednio ok. 52% vs 64% vs 15%.

W fazie przedłużonej badania Ad Up w 52 tygodniu leczenia częstość odpowiedzi EASI-75 w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA + BSC 30 mg wyniosła odpowiednio 50,8% i 69%. Częstość odpowiedzi vIGA-AD w 52 tygodniu leczenia wyniosła 33,5% w grupie UPA 15 mg + BSC i 45,2% w grupie UPA 30 mg + BSC.

W badaniu Heads Up oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo UPA (upadacytynib) 30 mg vs DUPI (dupilumab) w dawce 300 mg w populacji pacjentów dorosłych (18-75 r.ż.) z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zrandomizowano i włączono łącznie 692 pacjentów ( 348 - UPA 30 mg, 344 - DUPI 300 mg). Okres obserwacji 24 tygodnie.

W 16 tygodniu badania odpowiedź EASI-75 stanowiąca pierwszorzędowy punkt końcowy występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej UPA 30 mg w porównaniu z grupą kontrolną DUPI 300 mg (71% vs 61%).

Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy w ocenie świądu (o 4 punkty i więcej względem wartość początkowej wg WP-NRS) w 16 tygodniu była istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej UPA 30 mg w porównaniu z grupą kontrolną DUPI 300 mg (55,3% vs 35,7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia w badaniu AD Up był trądzik: 30 (10%) z 300 pacjentów w grupie UPA 15 mg vs 41 (14%) z 297 pacjentów w grupie UPA 30 mg vs 6 (2%) z 303 pacjentów w grupie placebo i zapalenia nosogardzieli: 37 (12%) z 300 pacjentów w grupie UPA 15 mg vs 40 (14%) z 297 pacjentów w grupie UPA 30 mg vs 34 (11%) z 303 pacjentów w grupie placebo. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu: czynnych zakażeń gruźlicą, chłoniaków, perforacji przewodu pokarmowego, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

W badaniu Heads Up wśród pacjentów leczonych upadacytynibem najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był trądzik o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: 55 (15,8%) z grupy 348 pacjentów vs 9 (2,6%) z grupy 344 pacjentów DUPI 300 mg. Wśród pacjentów leczonych dupilumabem najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie spojówek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: 29 (8,4%) z 344 pacjentów vs 5 (1,4%) z grupy 348 pacjentów UPA 30 mg.

Spośród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w grupie chorych leczonych upadacytynibem: poważne infekcje wystąpiły u 4 pacjentów (1,1%) vs. 2 pacjentów (0,6%) w grupie dupilumabu, wyprysk opryszczkowy u 1 pacjenta (0,3%) vs 0% w grupie dupilumabu, półpasiec wystąpił u 7 pacjentów (2%) vs. 3 pacjentów (0,9%) w grupie dupilumabu.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w perspektywie czasowej 6-7 lat dla populacji młodzieży i dożywcotniej dla populacji dorosłych stosowanie upadacytynibu (UPA) w miejsce dupilumabu (DUPI)

[redacted] Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla dupilimumabu.

Stosowanie upadacynibu (UPA) w miejsce BSC (najlepsze leczenie podtrzymujące) [redacted]

Stosowanie upadacynibu (UPA) w miejsce BSC (najlepsze leczenie podtrzymujące) [redacted]

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania upadacynibu (UPA) vs dupilimumab (DUPI) w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu (166 758 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted]

[redacted] Oszacowania nie zawierają ewentualnych RSS dla DUPI.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs BSC w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu (166 758 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted]

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs BSC w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu (166 758 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted]

Wnioskowana cena zbytu netto Rinvoq [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił zalecanej przez Wytyczne HTA AOTMiT 2016 analizy probabilistycznej, która winna być dołączona do analizy użyteczności kosztów.

[REDAKTOWANE], wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]

Zgodnie ze wskazanymi przez analityków Agencji zastrzeżeniami, różnica kosztów dodatkowych może być dwukrotnie większa, z uwagi na przeszacowanie scenariusza istniejącego.

#### Główne argumenty decyzji

- 1) Wyższa skuteczność terapii upadacytynibem i akceptowalne bezpieczeństwo względem BSC i DUPI wykazane w badaniach Ad Up i Heads Up;
- 2) Brak badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu z innymi terapiami systemowymi finansowanymi ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- 3) [REDAKTOWANE] we wnioskowanym wskazaniu przy proponowanych warunkach finansowych;
- 4) Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonych w większych grupach pacjentów;
- 5) Bardzo wysoki koszt kuracji jednostkowej stosowanej przewlekłe: [REDAKTOWANE]
- 6) [REDAKTOWANE] nie zabezpiecza wydatków płatnika publicznego i nie uzależnia przychodu wnioskodawcy od osiągniętych efektów klinicznych;
- 7) Według danych Wnioskodawcy [REDAKTOWANE];
- 8) Według danych Wnioskodawcy maksymalna cena zbytu netto waha się od [REDAKTOWANE] we Francji do [REDAKTOWANE] w Estonii w tym: CZN w Rumunii [REDAKTOWANE], CZN w Bułgarii [REDAKTOWANE]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.2.2022 „Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD 10 L20)”. Data ukończenia: 29.03.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AbbVie sp.z o.o.

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

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

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

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