



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Rinvoq (upadacytynib)
we wskazaniu:

Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.9.2023

Data ukończenia: 1 czerwca 2023 r.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 2022 r., poz. 902) 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 przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
AE	analiza ekonomiczna
AESI	zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCRS	Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
BSG	Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów i konsekwencji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CsA	cyklosporyna
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
ECCO	Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FACIT-F	kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIL	filgotynib
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GRKK	Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBDQ	kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INF	infliksymbab

IPAA	zespolenie krętniczo-odbytowe z wytworzeniem zbiornika jelitowego
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intent-to-treat)
i.v.	podanie dożylnie
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
LSDM	różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (<i>ang. least squares mean difference</i>)
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (<i>ang. number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>ang. number needed to treat</i>)
nr-axSpA	Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa
NSAID/NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans (<i>ang. odds ratio</i>)
OZA	ozanimod
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (<i>ang. risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (<i>risk sharing scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>serious adverse events</i>)

SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (standard error)
SC	podanie podskórnie
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
TOF	tofacytynib
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WED	wedolizumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54
4.3. Komentarz Agencji	55

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	57
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	59
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	66
5.2.2. Wyniki analizy progowej	68
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	69
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	71
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	72
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	72
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	73
5.4. Komentarz Agencji	74
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	76
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	76
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	76
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
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	82
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	83
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	84
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	85
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	88
11. Kluczowe informacje i wnioski	91
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	94
13. Źródła.....	95
14. Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

24.03.2023 r.
PLR.4500.2492.2022.14.PTO
PLR.4500.2493.2022.14.PTO
PLR.4500.2494.2022.14.PTO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083020334,
 - Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083022994,
 - Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083024189,

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted]

Proponowana cena zbytu netto:

- Rinvoq, 15 mg, 28 tabl. – [redacted]
- Rinvoq, 30 mg, 28 tabl. – [redacted]
- Rinvoq, 45 mg, 28 tabl. – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

Wnioskodawca

AbbVie Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B,

02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 24.03.2023 r., znak PLR.4500.2492.2022.14.PTO, PLR.4500.2493.2022.14.PTO, PLR.4500.2494.2022.14.PTO (data wpływu do AOTMiT 24.03.2023 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. 2023 poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083020334,
- Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083022994,
- Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083024189,

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.04.2023 r., znak OT.423.1.9.2023.7.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.05.2023 r. pismem z dnia 19.05.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKCYJNE] Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rinvoq (upadacynib) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., 19.05.2023 r. Warszawa.
- [REDAKCYJNE] Analiza efektywności klinicznej dla leku Rinvoq (upadacynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wersja 1.1 MAHTA Sp. z o.o., 19.05.2023 r. Warszawa.
- [REDAKCYJNE], Analiza ekonomiczna dla leku Rinvoq (upadacynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., 19.05.2023 r. Warszawa.
- [REDAKCYJNE], Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rinvoq stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wersja 1.1 MAHTA Sp. z o.o., 19.05.2023 r. Warszawa.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Rinvoq z dnia 19.05.2023 r., zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.9.2023.7.AKP z dnia 28.04.2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Rinvoq

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN*	Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083020334 Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083022994 Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083024189
Kod ATC	L04AA44 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	Upadacytynib
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przebieżki 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. W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2. Atopowe zapalenie skóry jest wywoływane przez cytokiny prozapalne (w tym IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 i IFN- γ), które przekazują sygnały poprzez szlak JAK1. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które wywołują objawy przedmiotowe i podmiotowe atopowego zapalenia skóry, takie jak wypryskowe zmiany skórne i świąd. Cytokiny prozapalne (głównie IL-6, IL-7, IL-15 oraz IFN- γ) przekazują sygnały poprzez szlak JAK1 i uczestniczą w patologii zapalnych chorób jelit. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalnych chorób jelit.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynbem lub ustekinumabem mogą zostać włączeni pacjenci spełniający łącznie kryteria wskazane w punktach 1 i 2. 1) Wiek od 6 roku życia w przypadku infliksymabu a bo wiek od 18 roku życia w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu lub upadacytynbu. 2) Pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku \geq 18 r.ż. albo ocena \geq 65 punktów w skali PUCAL u osób w wieku < 18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane: a) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub b) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub c) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub d) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA). 3) Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia inflksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynbem lub ustekinumabem lub upadacytynibem, a ich dotychczasowe leczenie infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynbem lub ustekinumabem lub upadacytynibem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) lub innej formy finansowania pod warunkiem, że: a) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,

	<p>b) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,</p> <p>c) nie zachodzą okoliczności, o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia, gdy kończy się udział pacjenta w programie.</p> <p>4) Dopuszcza się zamianę leków infliksymab albo wedolizumab albo tofacytynib albo ustekinumab a bo upadacetynib w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4. - nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.</p> <p>Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.</p> <p>Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.</p> <p>Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.</p> <p>Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).</p> <p>Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:</p> <p>a) ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub</p> <p>b) hypomagnezemii, lub</p> <p>c) potencjalnych interakcji lekowych, lub</p> <p>d) hiperkaliemii, lub</p> <p>e) hyperurikemii, lub</p> <p>f) u pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia.</p> <p>Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:</p> <p>a) zaburzenia czynności nerek,</p> <p>b) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,</p> <p>c) trudne do opanowania zakażenia,</p> <p>d) nowotwory złośliwe.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu, lub - w okresie przez co najmniej 18 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu lub - w okresie co najmniej 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki tofacytyn bu lub - w okresie co najmniej 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu lub. - w okresie co najmniej 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki upadacetyn bu.
Dawkowanie	<p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u></p> <p><i>Dawka indukcyjna</i></p> <p>Zalecana dawka indukcyjna upadacetynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacetynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni (patrz punkty 4.8 i 5.1).</p> <p>Upadacetynib należy odstawić u każdego pacjenta, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca upadacetyn bu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka 15 mg jest zalecana u pacjentów z wyższym ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego. • Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych pacjentów, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego, którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4) lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę. • Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź. <p>U pacjentów w wieku 65 lat i starszych zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).</p> <p>U pacjentów odpowiadających na leczenie upadacetynibem dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki.</p>

Źródło: ChPL Rinvoq [data aktualizacji: 24.04.2023 r.], Projekt Programu lekowego B.55 [dane Wnioskodawcy]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Rinvoq

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2019 – EMA Data wydania rekomendacji we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego – 19.05.2022 r. ¹
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><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. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p><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.</p> <p><u>Spondyloartropatia osiowa</u> Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA) Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnej nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej u dorosłych pacjentów z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i/lub wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (RM), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (ang. nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs). Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (radiograficzna spondyloartropatia osiowa, ang. axial spondyloarthritis, AS) Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.</p> <p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Rinvoq

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rinvoq nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu, tj. leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Dotychczas Agencja oceniała następujące leki stosowane w ramach Programu lekowego B.55 stosowane w leczeniu analizowanego wskazania:

- Entyvio² - w 2021 r. pozytywna warunkowo Rekomendacja Prezesa dotycząca stosowania wedolizumabu w podaniu podskórnym w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)³, w 2020 r. negatywna Rekomendacja Prezesa

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-rinvoq-x-12-g_en.pdf [data dostępu: 31.05.2023 r.]

² zlecenie 161/2020 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5220-zlecenie-161-2017>; zlecenie 139/2020 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6807-zlecenie-139-2020>; zlecenie 150/2021 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7553-zlecenie-150-2021>

³ warunkiem pozytywnej decyzji był koszt leczenia nie większy od kosztu leczenia obecnie refundowanym w analizowanym wskazaniu lekiem biologicznym o najniższym koszcie

dotycząca wedolizumabu w podaniu dożylnym w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” oraz w 2017 r. negatywna Rekomendacja Prezesa dotycząca wedolizumabu w ramach pełnego wnioskowanego wskazania, Prezes uznał natomiast za zasadne rozważenie objęcia refundacją tego leku w populacji chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- α

- Stelara⁴ - w 2020 r. negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją UST, z uwagi na brak wskazania jednoznacznej przewagi ocenianej terapii względem innych dostępnych opcji terapeutycznych objętych refundacją,
- Xeljanz⁵ - w 2019 r. pozytywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją tofacytylibu w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia tofacytylibem,
- Remsima⁶ - w 2015 r. negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) w populacji pediatrycznej w wieku 6-17 lat,
- Inflectra⁷ - w 2015 r. negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG),
- Remicade⁸ - w 2012 r. negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”
- Zeposia⁹ – w 2022 r. pozytywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją ozanimodu we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”
- Jyseleca¹⁰ - w 2022 r. pozytywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją filgotynibu w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

Szczegóły dotyczące tych ocen znajdują się w APD wnioskodawcy w rozdziale 4.1.2 oraz na stronie BIP AOTMiT.

Ponadto produkt leczniczy Rinvoq był przedmiotem oceny Agencji w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)” – zlecenie 102/2020¹¹ w BIP Agencji
- aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45) – zlecenie 76/2021¹² w BIP Agencji
- aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) – zlecenie 77/2021¹³ w BIP Agencji
- w leczeniu chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20) – zlecenie 11/2022¹⁴ w BIP Agencji.

⁴ zlecenie 236/2020 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/7014-zlecenie-236-2020>

⁵ zlecenie 93/2019 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6046-zlecenie-93-2019>

⁶ zlecenie 140/2015 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4197-zlecenie-140-2015>

⁷ zlecenie 143/2015 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4203-zlecenie-143-2015>

⁸ zlecenie 81/2012 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/zlecenie-081-2012>

⁹ zlecenie 84/2022 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/7821-zlecenie-84-2022>

¹⁰ zlecenie 85/2022 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/7823-zlecenie-85-2022>

¹¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6731-zlecenie-102-2020>

¹² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7391-zlecenie-76-2021>

¹³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7393-zlecenie-77-2021>

¹⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/7655-zlecenie-11-2022>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Rinvoq 15 mg [redacted] • Rinvoq 30 mg [redacted] • Rinvoq 45 mg [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego. Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do leczenia pacjentów ≥ 18 r.ż.; z ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób ≥ 18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane: z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), nietolerancją leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Rinvoq w ramach programu lekowego B.55 – „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq zakładają finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej: 1244.0, Upadacetynib. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji. Lek Rinvoq jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 1244.0, Upadacetynib.

Instrument dzielenia ryzyka

Według danych NFZ, otrzymanych pismem znak NFZ-DGL.6611.18.2023 z dn. 29.05.2023 r. .

Według informacji dostarczonych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz:

(szczegóły rozdz. 3.1.2.1).

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10:

K51 – Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą następujące czynniki:

- Genetyczne: rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genomie.
- Środowiskowe: flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *E. coli* i *Bacteroides vulgatus*; osoby u których wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 rokiem życia rzadziej chorują na WZJG.
- Immunologiczne: występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4+ co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej; u chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4,5,6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał; dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony; główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-12), które są w przewadze w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13); ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17; TNF- α ma zasadnicze znaczenie w inicjowaniu stanu zapalnego jelita, bierze też udział w stymulacji produkcji enzymów, które uczestniczą w uszkodzeniu śluzówki jelitowej.

Możliwe, że powstawanie choroby indukowane jest zachodzącymi reakcjami pomiędzy tymi czynnikami, niektóre źródła podają, że brane pod uwagę są również czynniki alergiczne oraz zakażenia wirusowe.

Źródło: AWA Entyvio (wedolizumab) OT.4231.50.2021¹⁵

Rokowanie

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę. U około 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne. Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną (najczęstsza, ok.13% chorych), ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego, będący odległym skutkiem choroby (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/150/AWA/150_AWA_OT.4231.50.2021_Entyvio_BIP_REOPTR.pdf

i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (spondyloartropatia, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych).

Źródło: AWA Entyvio (wedolizumab) OT.4231.50.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w pierwszej połowie 2022 roku liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie K51 (jako główne lub współistniejące) wyniosła 57 579.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem K.51

Populacja		2019	2020	2021	2022*
Liczba pacjentów ze wskazaniem K.51 jako głównym lub współwystępującym	ogółem	78 505	75 856	78 529	59 406
	w wieku od 18 lat	76 383	73 888	76 403	57 579

* dane dotyczą tylko I połowy 2022 roku

Poniżej przedstawiono również dane dotyczące liczby dorosłych pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”. W danych nie ujęto ozanimodu oraz filgotynibu, ponieważ leki te zostały objęte refundacją od 1 maja 2023 roku.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.55 wg danych NFZ

Liczba dorosłych pacjentów z WZJG (unikalne numery PESEL)	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów w PL B. 55 leczonych infliksymabem	511	479	599	516*
Liczba pacjentów w PL B. 55 leczonych wedolizumabem	541	730	819	1001
Liczba pacjentów w PL B. 55 leczonych tofacetyn bem	-	31	166	180
Liczba pacjentów w PL B. 55 leczonych ustekinumabem	-	-	-	307

* - dane dot. pacjentów leczonych infliksymabem w PL B.55 dotyczą tylko I połowy 2022 roku
Skróty: WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego, PL – program lekowy

Stanowiska eksperckie

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W stanowiskach eksperckich otrzymanych przez Agencję nie przedstawiono bezpośredniego oszacowania liczby pacjentów, którzy będą stosować upadacetynib po objęciu go refundacją. Wg prof. E. Poniewierki wybór konkretnego leku biologicznego należy dostosowywać indywidualnie do pacjenta.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Parametr	Ekspert	
	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
Dorośli pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego		
Obecna liczba chorych w Polsce	Ponad 70 tys.	Okolo 75 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 200/100 000	4750 nowych przypadków rocznie, z tego okolo 10% opornych na standardowe leczenie

Parametr	Ekspert	
	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
Liczba chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Wzrost liczby leków biologicznych powoduje, że wybór należy dostosowywać indywidualnie do pacjenta	<10%
Źródło	Szacunki własne	Kucha P i wsp. doi: 10.20452/pamw.16287. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35785917.
Dorośli pacjenci z rozpoznaniem wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego, u których leczenie cyklosporyną (CsA) jest niewskazane lub przeciwwskazane		
Obecna liczba chorych w Polsce	3/10	Szacunkowo 10% populacji WZJG, czyli 7500, ale może być i 15%
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	W zasadzie wiersz drugi jest bliski wierszowi 3, ten zapis został już usunięty z PT
Liczba chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	-	-
Źródło	Szacunki własne	Zagórowicz E i wsp., doi: 10.20452/pamw.16194. Epub 2022 Jan 19. PMI: 35044144.
Pacjenci z WZJG spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD10: K51)”		
Obecna liczba chorych w Polsce	4/10	Trudno oszacować, nieznanym jest odsetek pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych. W NFZ około 2341 terapii w 2022 r. (dane niepełne)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	Okolo 5% nowych zachorowań, czyli niespełna 250 osób rocznie oraz niepowodzenia leczenia „starych” chorych, trudne do oszacowania
Liczba chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	-	-
Źródło	Szacunki własne	Szacunkowo na podstawie danych na temat stosowania leków w ramach PT uzyskanych z MZ

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-e), <https://ptg-e.org.pl/>;
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), <https://www.ecco-ibd.eu/>;
- United European Gastroenterology (UEG), <https://www.ueg.eu/quality-of-care/guidelines/>;
- World Gastroenterology Organisation (WGO), <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/>;
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;

- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- New Zealand Guidelines Group, www.nzgg.org.nz/search;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality, <http://www.guideline.gov> ;

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 25.05.2023 r., ograniczając je do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Odnaleziono osiem dokumentów wytycznych praktyki klinicznej: polskie zalecenia PTG-e 2023 oraz SPTG 2020, ogólnoeuropejskie ECCO 2022, amerykańskie wytyczne AGA 2020, ASCRS 2021 oraz ACG/AGA 2021, brytyjskie wytyczne BSG 2019 oraz wytyczne National Institute for Health and Care Excellence NICE 2019.

Upadacetynib został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego 19.05.2022 r., zatem wytyczne wydane przed datą rejestracji nie zawierają informacji na temat jego zastosowania w tej grupie pacjentów (NICE 2019, BSG 2019, ECCO 2022). Jedynie polskie wytyczne PTG-E z 2023 r. rekomendują upadacetynib wśród nowych leków stosowanych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego obok filgotynibu i ozanimodu, które od 1 maja 2023 r. są już refundowane w tym wskazaniu. Natomiast w marcu 2022 r. upadacetynib został zarejestrowany u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez FDA. Z uwagi na fakt, że wytyczne AGA 2020, ASCRS 2021 oraz ACG/AGA 2021 zostały opublikowane przed datą rejestracji UPA przez FDA, nie rekomendują one stosowania upadacetynibu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Najnowsze wytyczne PTG-E z 2023 r. w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG zalecają sterydy ogólnoustrojowe oraz mesalazynę jako leczenie I rzutu, natomiast w leczeniu podtrzymującym tiopuryny u pacjentów, u których uzyskano poprawę po sterydach. Jako jedyne wytyczne zalecają także stosowanie nowych leków, a wśród nich wnioskowanego upadacetynibu oraz filgotynibu i ozanimodu, które są już refundowane w Polsce od 1 maja 2023 r. Pozostałe odnalezione wytyczne obejmują inne inhibitory anty-TNF, które są powszechnie stosowane w tej grupie pacjentów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>PTG-E 2023</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Podano informacje na temat konfliktu interesów autorów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Brak informacji</p>	<p><u>Rekomendacje Polskiego towarzystwa Gastroenterologii i Polskiego Krajowego Konsultanta w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p>Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rekomenduje się sterydy ogólnoustrojowe i mesalazynę jako leczenie pierwszego rzutu w indukcji remisji. (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna) 2. Zaleca się leczenie podtrzymujące tiopurynami u pacjentów, u których uzyskano remisję za pomocą sterydów. U każdego pacjenta mesalazynę, należy stosować dodatkowo w ramach terapii podtrzymującej, jeśli nie ma przeciwwskazań. (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna) 3. Zaleca się leczenie lekiem anty-TNF, wedolizumabem, ustekinumabem lub tofacytynibem u pacjentów steroidoopornych, steroidozależnych i/lub nietolerujących sterydów. (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna) <p>Nowe leki (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Upadacetynib</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ skuteczność wykazano w badaniach U-ACHIEVE i U-ACCOMPLISH (zarówno w indukcji remisji, jak i w terapii podtrzymującej) ○ dobry profil bezpieczeństwa (prawdopodobnie podobny do profilu tofacytynibu) ○ stosowanie doustnie, w pojedynczej dawce 45 mg przez 8 tygodni terapii indukcyjnej (leczenie może być przedłużone na kolejne 8 tygodni), następnie w dawce 15 mg lub 30 mg w terapii podtrzymującej ○ przeciwwskazania m.in. u pacjentów z czynnymi infekcjami, zaburzeniami czynności wątroby oraz w ciąży ○ działania niepożądane: zakażenia (w tym oportunistyczne półpasiec/opryszczka półpasiec), limfopenię, neutropenię i podwyższoną czynność wątroby • Filgotynib <ul style="list-style-type: none"> ○ skuteczność w leczeniu czynnego WZJG wykazano w badaniu SELECTION

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ lek stosuje się w pojedynczej dawce dziennej 200 mg w terapii indukcyjnej trwającej przez 10 tygodni (może być przedłużona o 12 tygodni w uzasadnionych przypadkach) oraz w leczeniu podtrzymującym ○ profil bezpieczeństwa i działania niepożądane są podobne do upadacetynybu ○ podobny do działania tofacytynibu ● Ozanimod <ul style="list-style-type: none"> • dopuszczony do leczenia czynnego WZJG stopnia od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów z brakiem skuteczności lub nietolerancją konwencjonalnych terapii • skuteczność w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczenia w badaniu True North (zarówno w przypadku indukcji jak i terapii podtrzymującej) • dobry profil bezpieczeństwa i tolerancja leczenia • najczęstsze działania niepożądane: infekcje i podwyższony poziom enzymów wątrobowych • przyjmowany początkowo doustnie, raz dziennie w dawce 0,23 mg przez pierwsze 4 dni, a następnie 0,46 mg przez kolejne 3 dni, a następnie w dawce początkowej 0,92 mg ósmego dnia w leczeniu długotrwałym. <p>przeciwwskazania: u pacjentów z istotnymi zaburzeniami pracy serca (m.in. z zaburzeniami rytmu serca, ciężką niewydolnością serca, ostrym zespołem wieńcowym), niewydolnością wątroby i nowotworami, a także w ciąży.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>niski – dowody pochodzące z badań obserwacyjnych, zwykle niskiej jakości ze względu na ryzyko błędów</i></p> <p><i>wysoki – jedno lub więcej wysokiej jakości dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), które dają spójne i bezpośrednio stosowane wnioski</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>silna – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie. Zazwyczaj silne zalecenie obejmuje zwrot „polecamy”</i></p>
<p>SPTG 2020</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19</u></p> <p><i>W dokumencie stwierdzono, iż chorzy będący w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie, preferując podanie podskórne leków biologicznych względem podania dożylnego ze względu na możliwość zastosowania ww. leków w warunkach domowych oraz krótszy czas pobytu w ośrodku. Nie należy jednak zamieniać preparatów dożylnych na inny podskórny, ponieważ wiążą się one ze zwiększonym ryzykiem zaostrzenia IBD.</i></p> <p>Stanowisko nie odnosi się do zastosowania upadacetynybu w leczeniu pacjentów z WZJG. Wśród inhibitorów kinaz janusowych wymieniany jest tofacitinib. Nie odnaleziono dowodów na zwiększanie ryzyka infekcji SARS-CoV-2 u pacjentów leczonych JAK.</p> <p><i>Nie przedstawiono poziomów dowodów i siły zaleceń.</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>ECCO 2022</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Informacje na temat konfliktów interesów dostępne na stronie www.ecco-ibd.eu/about-ecco/ecco-disclosures</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ECCO</p>	<p><u>Wytyczne The European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) dotyczące terapii we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego: leczenie medyczne</u></p> <p>Pacjenci z WZJG w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego:</p> <p><u>Indukcja remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doustny prednizolon u niehospitalizowanych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG [rekomendacja: silna; jakość dowodów: bardzo niska], • czynniki martwicy nowotworu [TNF] (infliksymab, adalimumab i golimumab) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują konwencjonalnego leczenia [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana], • wedolizumab u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG, u których odpowiedź lub nietolerancja konwencjonalnej terapii są niewystarczające [rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska], • tofacytynib u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, u których odpowiedź lub nietolerancja konwencjonalnej terapii są niewystarczające [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana], • ustekinumab u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na konwencjonalne leczenie. [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. <p><u>Utrzymanie remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab lub golimumab) u pacjentów z WZJG, którzy zareagowali na terapię indukcyjną tym samym lekiem [rekomendacja: silna, jakość dowodów: wysoka], • U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy utracili odpowiedź na leki anty-TNF, obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać lub przeciwwstawiać się monitorowaniu leków w celu poprawy wyników klinicznych, • wedolizumab u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną wedolizumabem [rekomendacja: silna, jakość dowodów: średnia], • tofacytynib u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną tofacytynibem [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana],

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ustekinumab u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ustekinumabem [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. <p>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania upadacetynybu (Rinvoq) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p>Siła zaleceń: <i>silna - pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad skutkami niepożądanymi lub odwrotnie, słaba - równowaga jest mniej pewna, przy czym uwzględniono również jakość dowodów, wartości i preferencji pacjentów, równowagę pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi efektami oraz efektywność kosztową.</i></p> <p>Jakość dowodów: <i>wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska.</i></p> <p><i>Dla każdego pytania PICO, oceniono jakość dowodów oddzielnie dla każdego ważnego dla pacjenta punktu końcowego, a następnie określono ogólną jakość dowodów w odniesieniu do wszystkich wyników. W przypadku panelu wytycznych jakość dowodów odzwierciedla stopień, w jakim zaufanie do oszacowania efektu jest wystarczające do poparcia danego zalecenia. Aby określić jakość dowodów dla każdego wyniku we wszystkich badaniach, jakość dowodów z badań RCT oceniono jako "wysoką". Następnie oceniono pięć czynników, które mogą prowadzić do obniżenia jakości dowodów: ryzyko błędu systematycznego, niespójność, pośredniość, niedokładność i tendencyjność publikacji.</i></p>
<p>ASCRS 2021</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne American Society of Colon and Rectal dotyczące praktyki klinicznej chirurgów dla leczenia chirurgicznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u></p> <p>Wytyczne obejmują przede wszystkim rekomendacje dotyczące leczenia chirurgicznego, nie omawiając szczegółowo leczenia farmakologicznego pacjentów z WZJG.</p> <p><u>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się podejście multidyscyplinarne, w tym wczesną konsultację chirurgiczną, w celu ukierunkowania optymalnej opieki nad hospitalizowanymi pacjentami, którzy poddawani są eskalacji leczenia. [stopień zalecenia: silne zalecenie oparte na dowodach niskiej jakości, 1C]. Postępowanie z chorymi na WZJG wymaga zaangażowania wielu specjalistów m.in. chirurgów, gastroenterologów, radiologów, patologów oraz dietetyków. Pacjenci z ciężkim, opornym na leczenie WZJG, piorunującym zapaleniem jelita grubego, toksycznym rozdzięciem okrężnicy lub perforacją okrężnicy powinni przejść całkowitą kolektomię brzuszną z końcową ileostomią. [stopień zalecenia: silne zalecenie oparte na dowodach niskiej jakości, 1C]. Etapowe podejście do IPAA (zespolenie krętniczno-odbytowe z wytworzeniem zbiornika jelitowego) zazwyczaj powinno być rozważane u pacjentów leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów lub przeciwciałami monoklonalnymi. [stopień rekomendacji: silna rekomendacja oparta na dowody niskiej jakości, 1C]. U chorych leczonych tofacytynibem powinno rozważyć się przedłużoną pooperacyjną profilaktykę żylną choroby zakrzepowo-zatorowej [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C]. U chorych leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów lub przeciwciałami monoklonalnymi powinno rozważyć się stopniowe podejście do zespolenia krętniczno-odbytniczego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]. <p>W wytycznych brak informacji na temat zastosowania upadacetynybu (Rinvoq) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE.</i> 1C - silne zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości, badania obserwacyjne lub serie przypadków 2C - słabe zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości, badania obserwacyjne lub serie przypadków</p>
<p>ACG/AGA 2021</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) i American Gastroenterological Association (AGA) dotyczące wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: Interpretacja i odpowiednie zastosowanie w praktyce klinicznej</u></p> <p><u>Indukcja remisji w populacji biologic naïve:</u></p> <p>ACG:</p> <ul style="list-style-type: none"> rekomendowane terapie: doustny budesonid MMX, doustne systemowo kortykosteroidy, terapia anti-TNF (adalimumab, golimumab lub infliksymab), wedolizumab, lub tofacitinib; nie rekomenduje się monoterapii tiopuryną lub metotreksatem <p>AGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> rekomendowane są: infl ksymb, adalimumab, golimumab, wedolizumab, tofacytynib, lub ustekinumab sugeruje się: infliksymab lub wedolizumab zamiast adalimumabu w populacji biologic naïve, chociaż adalimumab jest dobrą alternatywą dla tych, którzy przykładają większą wagę do wygody - samodzielne wstrzyknięcie podskórne <p><u>Indukcja remisji w populacji biologic exposed:</u></p> <p>ACG:</p> <ul style="list-style-type: none"> wedolizumab lub tofacytynib <p>rekomendacje dotyczą wszystkich anti- terapię TNF, ale zaleca reaktywny pomiar poziomu leku by ocenić przyczynę utraty odpowiedzi i jeśli poziom jest terapeutyczny nie opuści klasy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>AGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ustekinumab lub tofacytyn b rekomendacja ty ko dla scenariusza poprzednia ekspozycja i utrata odpowiedzi lub brak odpowiedzi na infliksymab brak zaleceń dotyczących utraty odpowiedzi na golimumab lub adalimumab <p><u>Utrzymanie remisji:</u></p> <p>ACG:</p> <ul style="list-style-type: none"> po indukcji sterydowej remisji, utrzymanie remisji za pomocą tiopuryn jest lepsze niż brak leczenia sterydy lub metotreksat w celu utrzymania remisji <p>AGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak zaleceń na rzecz lub przeciwko, stosowania monoterapii biologicznej (antagoniści TNF-α lub wedolizumab) lub tofacytyn b zamiast monoterapii tiopuryną w utrzymaniu remisji nie należy stosować metotreksatu w celu utrzymania remisji <p><u>Terapia skojarzona:</u></p> <p>ACG:</p> <ul style="list-style-type: none"> infliksymab z tiopuryna <p>AGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> antagoniści TNF-α (wedolizumab lub ustekinumab) z tiopuryną lub metotreksatem, zamiast monoterapii biologicznej <p><i>Nie przedstawiono poziomów dowodów i siły zaleceń.</i></p>
<p>AGA 2020¹⁶</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zgłoszono występowania konfliktu interesów przez jednego z autorów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne American Gastroenterological Association (AGA) dotyczące postępowania w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</u></p> <p>U dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu, tofacytynibu lub ustekinumabu względem niestosowania leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], stosowanie infliksymabu lub wedolizumabu niż adalimumabu [rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów], u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi, AGA zaleca stosowanie tofacytynibu wyłącznie w warunkach badania klinicznego lub rejestrowego,, u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni infliksymabem, zwłaszcza u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi, AGA sugeruje zastosowanie ustekinumabu lub tofacytyn bu zamiast wedolizumabu lub adalimumabu w celu wywołania remisji. [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów], nie stosować monoterapii tiopuryną w celu wywołania remisji [rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów], w okresie remisji AGA stosowanie tiopuryny w monoterapii niż brak leczenia w celu podtrzymania remisji [rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów], nie stosować monoterapii metotreksatem w celu wywołania lub utrzymania remisji [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów], stosować monoterapię biologiczną (antagoniści TNFα, wedolizumab, ustekinumab) zamiast monoterapii tiopuryną w celu wywołania remisji. [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów], u pacjentów w okresie remisji AGA nie zaleca stosowania monoterapii biologicznej (antagoniści TNFα, wedolizumab lub ustekinumab), zamiast monoterapii tiopuryną w celu podtrzymania remisji. [brak informacji na temat rekomendacji i jakości dowodów], sugeruje połączenie antagonistów TNFα, wedolizumabu lub ustekinumabu z tiopurynami lub metotreksatem, zamiast monoterapii biologicznej [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów], sugeruje łączenie antagonistów TNFα, wedolizumabu lub ustekinumabu z tiopurynami lub metotreksatem zamiast monoterapii tiopuryną [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów], sugeruje wczesne zastosowanie leków biologicznych z terapią immunomodulującą lub bez niej niż stopniowe zwiększanie dawki po niepowodzeniu leczenia 5-aminosalicylanami [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów], u pacjentów, którzy osiągnęli remisję po zastosowaniu leków biologicznych i/lub immunomodulatorów lub tofacytynibu, sugeruje się , aby nie kontynuować podawania 5-aminosalicylanów w celu wywołania i utrzymania remisji [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów]. <p><i>Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</i></p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji:</u></p>

¹⁶ Odnaleziono także aktualniejszy dokument wytycznych AGA z 2023 r. jednak dotyczył on praktyki klinicznej dotyczące roli biomarkerów w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i nie obejmował informacji na temat farmakoterapii u pacjentów z WZJG

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego</i></p>
<p>NICE 2019</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p><i>Informacje na temat konfliktów interesów dostępne na stronie NICE</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Brak informacji</i></p>	<p><u>Rekomendacje National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dotyczące postępowania w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u></p> <p>Wytyczne powstały przed oceną UPA przez NICE i nie obejmują zastosowania upadacytynibu u pacjentów z WZJG.</p> <p>Wytyczne NICE 2019 wskazują na zastosowanie u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG leków biologicznych i inhibitorów JAK, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab • adalimumab • golimumab • wedolizumab • tofacytynib <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BSG 2019</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy nie zadeklarowali dodatkowych dotacji</p>	<p><u>Konsensus Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczący postępowania w stanach zapalnych choroby jelit u dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się, aby wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego było leczone doustnymi kortykosteroidami, takimi jak prednizolon w dawce 40 mg dziennie przez 6–8 tygodni (stopień rekomendacji: mocny, jakość dowodów: wysoka, zgodność: 100%). W umiarkowanym lub ciężki przebiegu WZJG zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-α u chorych otrzymujących wysokie dawki mesalazyny w leczeniu podtrzymującym. Ten schemat jest zalecany u chorych, którzy w ciągu ostatniego roku wymagali dwóch cykli leczenia kortykosteroidami lub u chorych steroidozależnych lub steroidoopornych [stopień rekomendacji: silny, jakość dowodów: wysoka]. Zaleca się, aby doustne 5-ASA stanowiło standardową terapię podtrzymującą we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (stopień rekomendacji: silny, jakość dowodów: wysoka). Zaleca się, aby wybór preparatu był zależny od preferencji pacjenta, prawdopodobieństwa przestrzegania zaleceń i kosztów. Dawkowanie raz dziennie jest skuteczne (stopień rekomendacji: silny, jakość dowodów: wysoka) i może wpływać na poprawę przestrzegania zaleceń (zgodność: 100%). Zaleca się leczenie podtrzymujące mesalazyną w dużych dawkach, u pacjentów którzy otrzymali dwa cykle kortykosteroidów w czasie ostatniego roku i u których rozwinęła się steroidozależność lub oporność na steroidy, wymagają leczenia tiopuryną (stopień rekomendacji: silny, jakość dowodów: średniej jakości), terapia anti-TNF: golimumab adalimumab, infliksymab (stopień rekomendacji: silny, jakość dowodów: wysoka), wedolizumab (stopień rekomendacji: silny, jakość dowodów: wysoka) lub tofacetynib (stopień rekomendacji: silny, jakość dowodów: wysoka). Wybór leku powinien być uzależniony od czynników klinicznych, wyboru pacjenta, kosztów, prawdopodobieństwa przestrzegania zaleceń i miejscowej pojemności infuzyjnej (zgodność: 96,6%). U chorych przyjmujących wysokie dawki mesalazyny oraz wymagających przyjęcia dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w poprzednim roku jak również u tych będących steroidozależnymi lub steroidoopornymi w ramach leczenia podtrzymującego zalecane jest stosowanie tofacetynibu [stopień rekomendacji: silny, jakość dowodów: wysoka]. Zaleca się stosowanie wedolizumabu w indukcji i podtrzymywaniu remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów, u których leczenie anti-TNF nie powiodło się (stopień rekomendacji: silny, poziom dowodów: wysoki, zgodność: 97,7%). <p>Zaleca się stosowanie tofacetynibu w indukcji i podtrzymywaniu remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów, u których leczenie anti-TNF nie powiodło się (stopień rekomendacji: silny, poziom dowodów: wysoki, zgodność: 91,1%).</p> <p><i>Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</i></p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji:</u></p> <p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniem interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego</i></p>

Skróty: ECCO (ang. European Crohn's and Colitis Organisation) – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego; ASCRS (ang. The American Society of Colon and Rectal Surgeons – Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgów Kolorektalnych; AGA (ang. American Gastroenterological Association) – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; ACG (ang. American College of Gastroenterology) – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; BSG (ang. British Society of Gastroenterology) – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; GRKK – Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii NICE, ang. National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii, IPAA – zespolecie krętniczo-odbytowe z wytworzeniem zbiornika jelitowego (ang. ileo-pouch-anal anastomosis)

LECZENIE WZJG

Leczenie standardowe:

- mesalazyna
- sulfasalazyna
- kortykosteroidy (np. prednizolon)
- leki immunosupresyjne (z grup tiopuryn np. azatiopryna)



Kolejne linie:

Inhibitory TNF- α (tj. infliksymab, adalimumab, golimumab), ustekinumab, wedolizumab lub tofacytynib



Leczenie chirurgiczne

Jedynie polskie wytyczne PTG-E z 2023 r. wśród nowych leków stosowanych u pacjentów z WZJG wymieniają:

- **Upadacytynib**
- Filgotynib
- Ozanimod

Skróty: WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Rysunek 1. Algorytm postępowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 odpowiedzi dotyczące ocenianej interwencji, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują.	<ul style="list-style-type: none"> - mesalazyna – technologia najtańsza - azatiopryna – technologia najtańsza, technologia najskuteczniejsza - leki biologiczne – technologia najskuteczniejsza 	<ul style="list-style-type: none"> - infliksymab¹⁷ – aktualnie 36% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 30-35% pacjentów, technologia najtańsza i najskuteczniejsza - adalimumab, golimumab – nie są refundowane w Polsce, technologia najtańsza - wedolizumab – aktualnie 43% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 35-40% pacjentów, technologia najskuteczniejsza - ustekinumab – aktualnie 13% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 8-10% - tofacytinib – aktualnie 8% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 4-6% pacjentów - ozanimod – od 1 maja 2023, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 3-5% - filgotinib – od 1 maja 2023, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 4-6%
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji profilaktyki?	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie Objawy nietolerancji Częste pobyty w szpitalu w przypadku stosowania iv 	Słaby dostęp do leczenia innowacyjnego w większości województw. ¹⁸
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<ul style="list-style-type: none"> Forma doustna leku Możliwość najskuteczniejszej terapii 	Zniesienie części wymagań administracyjnych związanych w leczeniem w ramach PT, w tym znaczne uproszczenie lub likwidacja SMPT.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Rinvoq w omawianym wskazaniu?	Przy przestrzeganiu wskazań nie widzę	Żadnych

¹⁷ Źródło wskazane przez eksperta: Raine T, i wsp., doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919. Dane NFZ o B55 w r. 2022

¹⁸ Źródło wskazane przez eksperta: Kucha P, Zagórowicz E, Walkiewicz D, Perwieńec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Biologic treatment of inflammatory bowel disease in Poland, 2012-2020: nationwide data. Pol Arch Intern Med. 2022 Aug 22;132(7-8):16287. doi: 10.20452/pamw.16287. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35785917.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Osoby młode, aktywne zawodowo</i>	<i>Młodszy pacjenci bez innych obciążeń chorobowych. Pacjenci mieszkający daleko od ośrodków prowadzących leczenie (rzadsze niż w przypadku leków podawanych iv lub sc wizyty w ośrodku prowadzącym leczenie). Pacjenci z wielochorobowością (łuszczyca, ŁZS, RZS, ZSSK, AZS).</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie znam odpowiedzi	<i>Starszy pacjenci (>65 r.ż.) z chorobami układu sercowo – naczyniowego i/ lub zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Brak profilaktyki – powoduje, że nie jestem w stanie ocenić</i>	Żadnych

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Z 2022 r. poz.132), obecnie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego B.55: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51), finansowane z środków publicznych w Polsce są infliksymab (Remsima), wedolizumab (Entyvio), tofacytynib (Xeljanz), ustekinumab (Stelara), ozanimod (Zeposia) oraz filgotynib (Jyseleca). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9 Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program lekowy B.55							
Jyseleca, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05430002329178	2916,00	3061,80	3061,80	bezpłatny	0
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	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
Zeposia, kaps. twarde, 0,23 + 0,46 mg	7 szt. (4 x 0,23 mg + 3 x 0,46mg)	07640133688220	1397,24	1467,10	1467,10	bezpłatny	0
Zeposia, kaps. twarde, 0,92 mg	28 szt.	07640133688237	5588,96	5868,41	5868,41	bezpłatny	0
Xeljanz, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05415062342800	5832,00	6123,60	6123,60	bezpłatny	0
Xeljanz, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907636977100	2916,00	3061,80	3061,80	bezpłatny	0
Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg	1 fiolka (30ml)	05909991307066	19032,00	19983,60	19983,60	bezpłatny	0
Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512	13176,00	13834,80	13834,80	bezpłatny	0
Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml	2 wstrzyk. po 0,68 ml	07038319122857	3094,20	3248,91	3248,91	bezpłatny	0
Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	6188,40	6497,82	6497,82	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Remsiam (infliksymbab) Entyvio (wedolizumab) Xeljanz (tofacytyn b) Stelara (ustekinumab) Zeposia (ozanimod) Jyseleca (filgotyn b)	<p>Wytyczne kliniczne wydane przez instytucje zagraniczne oraz polską¹⁹ organizację wskazują, że u chorych z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego, definiowanego jako uzyskanie niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji stosowanego leczenia, stosowanymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia z udziałem leków biologicznych takich jak inhibitory TNF-α (infliksymbab, adalimumab, golimumab), ustekinumab oraz wedolizumab; • inhibitory JAK (tofacytynib). <p>Powyższe metody terapeutyczne zalecane są w celu indukcji remisji choroby. Następnie w przypadku skuteczności leczenia terapię kontynuują się w ramach leczenia podtrzymującego. Należy zaznaczyć, że w momencie wydania wytycznych upadacetynib nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu WZJG, dlatego nie został uwzględniony w rekomendacjach dotyczących leczenia.</p> <p>Aktualnie w Polsce praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu lekowego B.55. (Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)), w ramach którego finansowane są leki: infliksymbab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod i filgotynib. Do leczenia w niniejszym Programie lekowym kwalifikują się chorzy w wieku od 6 r.ż. w przypadku infliksymbabu oraz w wieku ≥ 18 r.ż. w przypadku wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu, filgotynibu lub ozanimodu z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w przypadku braku dostatecznej odpowiedzi, utraty odpowiedzi oraz w sytuacji występowania nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.</p> <p>W ramach programu lekowego B.55 w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej szczegółowo zapisami programu, dozwolona jest zmiana leku na inny.</p> <p>Populację docelową w niniejszym wniosku odzwierciedla grupa chorych zaklasyfikowanych do leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego B.55.</p> <p>Uwzględniając powyższe informacje, stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla upadacetynibu we wnioskowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki finansowane w ramach Programu lekowego B.55: infliksymbab; wedolizumab; tofacytynib; ustekinumab; ozanimod; filgotynib.</p>	<p>Zdaniem analityków Agencji decyzja wnioskodawcy dotycząca wyboru komparatorów dla wnioskowanej technologii jest uzasadniona. Wyjaśnienie zamieszczono pod tabelą.</p>

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie wybranych w niniejszej analizie komparatorów: infliksymbabu, wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu oraz ozanimodu i filgotynibu u pacjentów z WZJG.

Profesor Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych wymienia infliksymbab (aktualnie 36% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 30-35% pacjentów, technologia najtańsza i najskuteczniejsza), wedolizumab (aktualnie 43% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 35-40% pacjentów, technologia najskuteczniejsza), ustekinumab (aktualnie 13% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 8-10%), tofacytynib (aktualnie 8% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 4-6% pacjentów). Ponadto wskazuje na zastosowanie ozanimodu oraz filgotynibu, refundowanych od 1 maja 2023 r. oraz wymienia nierefundowane w Polsce adalimumab oraz golimumab. Opinia Profesora Elżbiety Poniewierki, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii, jest spójna z opinią Profesora Jarosława Reguły, iż technologią najskuteczniejszą wymienianą przez Panią Profesor jest stosowanie leków biologicznych. Wśród innych wymienianych przez ekspertkę technologii znalazły się mesalazyna (technologia najtańsza) oraz azatiopryna (wskazana jako technologia najtańsza i najskuteczniejsza). W swojej opinii Profesor nie wskazała jaki odsetek pacjentów będzie stosowało wymienione technologie.

Obecnie w Polsce w leczeniu chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w ramach programu lekowego B.55 refundowane są: infliksymbab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod i filgotynib.

¹⁹ W polskich wytycznych nie ujęto zaleceń dotyczących stosowania ustekinumabu. Należy jednak podkreślić, że wytyczne te zostały wydane w 2013 r. i 2015 r.

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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), u których leczenie cyklosporyną (CsA) jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub nieterującą leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA). 	<p>Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, którzy nie byli wcześniej leczeni.</p>	Brak
Interwencja	<p>Rinvoq u dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w dawkowaniu zgodnym z ChPL</p>	<p>Inna niż produkt leczniczy Rinvoq.</p>	Brak
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> infliksymab (INF) wedolizumab (WED) tofacetynib (TOF) ustekinumab (UST) <p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>W ramach uzupełnienia analizy jako dwa dodatkowe komparatory uwzględniono również:</p> <ol style="list-style-type: none"> ozanimod (OZA); filgotynib (FIL). 	<p>Inne niż wymienione.</p>	Brak
Punkty końcowe	<p>Porównanie bezpośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; poprawa endoskopowa; remisja endoskopowa; odpowiedź kliniczna; histologiczno-endoskopowa poprawa stanu śluzówki; brak parcia na stolec; brak bólu brzucha; poprawa histologiczna; wygojenie błony śluzowej; utrzymanie remisji klinicznej; remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; utrzymanie poprawy endoskopowej; utrzymanie odpowiedzi klinicznej; profil bezpieczeństwa. <p>Porównanie pośrednie:</p>	<p>Punkty końcowe niezgodne z założonymi, między innymi dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki.</p>	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; poprawa endoskopowa; profil bezpieczeństwa. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)²⁰ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie 	Publikacje wtórne takie jak przeglądy niesystematyczne oraz opracowania poglądowe, a także badania pierwotne takie jak opisy przypadków.	Brak
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe ²¹ Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje nieopublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak

Skróty: 6-MP – 6-merkaptopuryna, AZA – azatiopryna, CsA – cyklosporyna, FIL – filgotynib, INF – infliksymab, OZA – ozanimod TOF – tofacetynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwa etapy:

- etap I - przeszukanie baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych;
- etap II - przeszukanie strony EMA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy) oraz baz dodatkowych pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

W tabeli powyżej przedstawiono jedynie I etap kryteriów włączenia, szczegółowe kryteria włączenia dla etapu II zamieszczono w rozdziale 3.5 analizy wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 8.06.2022 r.– 6.07.2022 r. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 8.05.2023 r. Wyszukiwanie w bazach dodatkowych przeprowadzono w dniu 7.07.2022 r., natomiast jego aktualizację w dniu 4.05.2023 r. W wyniku aktualizacji przeglądu nie wykazano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy ponad te już uwzględnione.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji w dniu 19.05.2023 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:

- badanie U-ACHIEVE oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UPA (Rinvoq) w porównaniu do PLC w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), obejmujące 3 badania kliniczne:

²⁰ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

²¹ abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy ty ko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyn ki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

- U-ACHIEVE 1 – 8-tygodniowy okres leczenia indukcyjnego, badanie składające się z dwóch części:
 - U-ACHIEVE 1 część 1 – UPA w dawkach 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg lub PLC²²;
 - U-ACHIEVE 1 część 2 – UPA w dawkach 30 mg i 45 mg;
- U-ACHIEVE 2 – 8-tygodniowy okres leczenia indukcyjnego – UPA w dawce 45 mg vs PLC;
- U-ACHIEVE 3 – 52-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego – UPA w dawce 30 mg i 15 mg vs PLC;

- badanie U-ACCOMPLISH²³ oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UPA (Rinvoq) w porównaniu do PLC w okresie leczenia indukcyjnego WZJG.

Wyniki analizy uzupełniono również danymi pochodzącymi z analizy post-hoc badania U-ACHIEVE 1 (Ghosh 2021) obejmującej okres leczenia indukcyjnego. Wyniki analizy post hoc przedstawiono w rozdziale 8.13 AKL wnioskodawcy.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami. W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy przedstawiono zatem wyniki porównania pośredniego UPA vs komparatorów, stosując zawężenie wyłącznie do leków biologicznych, które są obecnie objęte finansowaniem w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce tj. INF, WED, UST i TOF na podstawie metaanalizy sieciowej NMA 2022 przedstawiającej ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w okresie leczenia indukcyjnego (6-10 tyg.) oraz leczenia podtrzymującego (40-54 tyg.). Metaanaliza obejmuje następujące badania:

- UPA vs PLC: U-ACHIEVE 2 (Danese 2022),
- UPA vs PLC: U-ACHIEVE 3 (Danese 2022),
- UPA vs PLC: U-ACCOMPLISH (Danese 2022),
- INF vs PLC: ACT I (Rutgeerts 2005),
- INF vs PLC: ACT II (Rutgeerts 2005),
- WED vs PLC: GEMINI I (Feagan 2013 i Feagan 2017),
- INF vs PLC: Jiang 2015,
- INF vs PLC: Japic CTI-060298 (Kobayashi 2016),
- WED vs PLC: NCT01551290 (Motoya 2019),
- TOF vs PLC: OCTAVE I (Sandborn 2018),
- TOF vs PLC: OCTAVE II (Sandborn 2018),
- TOF vs PLC: OCTAVE Sustain (Sandborn 2018),
- WED vs PLC: NCT02039505,
- WED vs PLC: VISIBLE 1 (Sandborn 2020a),
- UST vs PLC: UNIFI (Sands 2019),
- TOF vs PLC: TRUE NORTH (Sandborn 2021),
- WED vs PLC: SELECTION (Feagan 2021).

W ramach aktualizacji analiz wykonano przegląd uzupełniający dla ozanimodu (OZA) i filgotynibu (FIL), jednak nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia, zatem wyniki dla dodatkowych komparatorów również uwzględniono z danych pochodzących z NMA 2022 otrzymanych od wnioskodawcy.

²² W wynikach przeglądu systematycznego uwzględniono jedynie dawkę 45 mg (tylko ta dawka jest zalecana jako dawka indukcyjna upadacetynibu raz na dobę przez 8 tygodni).

²³ Badanie równoległe do badania U-ACHIEVE 2, przeprowadzone w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, rozpoznany co najmniej 90 dni przed rozpoczęciem badania

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe ²⁴
UPA vs PLC			
<p>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020²⁵, Ghosh 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>wieloośrodkowe badanie randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, fazy IIb</p> <p>142 ośrodki w 28 krajach;</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Cel badania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UPA (Rinvoq) w porównaniu do PLC w leczeniu WZJG</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni (od października 2016 do kwietnia 2018)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 30 dni po zakończeniu badania</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <p>Badanie zostało podzielone na dwa etapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I etap: w ramach tego etapu wyodrębniono w grupie badanej 4 ramiona, w których chorzy przyjmowali upadacetynyb w dawkach: 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg. <p>UPA 7,5mg N=47 UPA 15 mg N=49 UPA 30 mg N=52 UPA 45 mg N=56</p> <p>p.o. codziennie, raz/dobę PLC N=46</p> <p>p.o. codziennie, raz/dobę</p> <ul style="list-style-type: none"> • II etap: w ramach tego etapu wyodrębniono 2 ramiona, w których chorzy przyjmowali upadacetynyb w dawce 30 mg lub 45 mg. Chorzy stosowali upadacetynyb doustnie, codziennie, raz/dobę; <p>Interwencja kontrolna: w I etapie badania chorzy w grupie kontrolnej przyjmowali doustnie placebo, codziennie, raz/dobę;</p> <p>Etap I i II badania:</p> <p>UPA 7,5mg N=47 UPA 15 mg N=49 UPA 30 mg N=117 UPA 45 mg N=123 PLC N=46</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznane wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przynajmniej 90 dni przed rozpoczęciem badania; • wiek 18-75 r.ż.; • wynik w zaadaptowanej skali Mayo: 5-9 pkt, (w tym 2 lub 3 pkt przyznane za zmiany endoskopowe) – umiarkowane do ciężkiego nasilenie WZJG; • niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja kortykosteroidów, immunosupresantów, leków biologicznych. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznana choroba Leśniowskiego-Crohna lub nieokreślone zapalenie jelita grubego; • wrzodziejące zapalenie jelita grubego ograniczone do odbytnicy; • objawy kliniczne piorunującego zapalenia jelita grubego; • ostre rozdęcie okrężnicy; • kolektomia w wywiadzie. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Dorośli chorzy z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia kortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi i/lub biologicznymi.</p> <p>N = 250</p> <p><u>Badanie 1 etap I:</u></p> <p>UPA 45 mg: N=56 (66,1 % M) PLC: N=46</p> <p><u>Badanie 1 etap I i II:</u></p> <p>Grupa UPA 45 mg: N=123 (64,2% M) Grupa PLC: N=46</p> <p><u>Utrata pacjentów:</u></p> <p>spośród 250 chorych biorących udział w badaniu utracono łącznie 23 (9,2%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie UPA 7,5 mg utracono łącznie 2 (4,3%) spośród 47 chorych, w tym po 1 (2,1%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia; • w grupie UPA 15 mg utracono łącznie 4 (8,2%) spośród 49 chorych, w tym 2 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (2,0%) z powodu braku skuteczności leczenia i 1 (2,0%) z innego powodu; • w grupie UPA 30 mg utracono łącznie 6 (11,5%) spośród 52 chorych, w tym 4 (7,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,9%) z powodu braku skuteczności leczenia i 1 (1,9%) z innego powodu; • w grupie UPA 45 mg utracono łącznie 6 (10,7%) spośród 56 chorych, w tym 4 (7,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (3,6%) z powodu braku skuteczności leczenia; • w grupie PLC utracono łącznie 5 (10,9%) spośród 46 chorych, w tym 3 (6,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (4,3%) z powodu braku skuteczności leczenia; 	<p><u>Wybrane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • poprawa endoskopowa; • remisja endoskopowa; • odpowiedź kliniczna (wg 2- i 3-składnikowej skali Mayo); • brak parcia na stolec; • brak bólu brzucha; • poprawa histologiczna; • wygojenie błony śluzowej; • jakość życia: zmiana od wartości początkowej w punktacji FACIT-F; zmiana od wartości początkowej w punktacji IBDQ; • zmiana wyniku hs-CRP względem wartości wyjściowej; • kalprotektyna w kale; • profil bezpieczeństwa.

²⁴ Definicje, interpretacja oraz istotność kliniczna punktów włączonych do analizy została przedstawiona w rozdziale 3.6.3 analizy wnioskodawcy.

²⁵ W publikacji Sandborn 2020 przedstawiono wyniki z badania 1, które składało się dodatkowo z dwóch części. U-ACHIEVE obejmuje 3 badania: badanie indukcyjne fazy IIb z ustalaniem dawki (badanie 1), badanie indukcyjne fazy III potwierdzające dawkę (badanie 2) oraz badanie fazy III dotyczące leczenia podtrzymującego (badanie 3).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe ²⁴
<p>U-ACHIEVE 2 i 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, fazy III</p> <p><u>U-ACHIEVE 2:</u> 199 ośrodków w 39 krajach;</p> <p><u>U-ACCOMPLISH:</u> 204 ośrodków w 40 krajach;</p> <p><u>U-ACHIEVE 3:</u> 295 ośrodków w 35 krajach;</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Cel badania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UPA (Rinvoq) w porównaniu do PLC w leczeniu WZJG w okresie leczenia indukcyjnego (U-ACHIEVE 2), w okresie leczenia podtrzymującego (U-ACHIEVE 3) oraz porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UPA względem PLC (w okresie leczenia indukcyjnego) w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, rozpoznanych co najmniej 90 dni przed rozpoczęciem badania (U-ACCOMPLISH).</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH: 8 tyg. (do 16 tyg. dla chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie)</p> <p>U-ACHIEVE 3: 52 tyg.;</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <p>Interwencja badana:</p> <p>U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH:</p> <p>UPA 45 mg p.o., raz na dobę, codziennie przez 8 tyg.²⁶;</p> <p>U-ACHIEVE 3: UPA 15 mg lub UPA 30 mg, p.o. raz na dobę, codziennie.</p> <p>Interwencja kontrolna: U-ACHIEVE 2, U-ACCOMPLISH i U-ACHIEVE 3: PLC p.o., raz na dobę, codziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Badanie U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 16-75 r.ż.; rozpoznane wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przynajmniej 90 dni przed rozpoczęciem badania; aktywna choroba - wynik w zaadaptowanej skali Mayo: 5-9 pkt (w tym 2 lub 3 pkt przyznane za zmiany endoskopowe, ocena centralna); niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na co najmniej jeden z: doustny aminosalicylan, kortykosteroid, immunosupresant lub terapię biologiczną (inliksymabem, adalimumabem, golimumabem, wedolizumabem lub ustekinumabem). <p>Badanie U-ACHIEVE 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna w badaniu U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH zdefiniowana w odniesieniu do częściowej skali Mayo jako redukcja wyniku o ≥ 2 pkt i $\geq 30\%$, w porównaniu z punktacją przed rozpoczęciem badania oraz redukcja liczby punktów w domenie krwawień z odbytu ≥ 1 pkt lub bezwzględna ocena krwawień z odbytu równa ≤ 1 pkt w 8 tyg. (lub w 16 tyg. u chorych, u których w czasie 8 tyg. nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie i kontynuowali badanie w grupie UPA 45 mg); odpowiedź kliniczna w fazie IIb badania indukcyjnego; odpowiedź kliniczna na leczenie UPA 45 mg/dobę przez 8 tyg. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Badanie U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznana choroba Leśniowskiego-Crohna lub nieokreślone zapalenie jelita grubego; wrzodziejące zapalenie jelita grubego ograniczone do odbytnicy; poronujące zapalenia jelit grubego; ostre rozdęcie okrężnicy; ekspozycja na inhibitory JAK w wywiadzie; aktywne zakażenie. <p>Badanie U-ACHIEVE 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi na leczenie w czasie 16 tyg. w badaniach U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Dorośli chorzy z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia kortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi i/lub biologicznymi.</p> <p>Badanie U-ACHIEVE 2 N= 473: UPA 45 mg n=319 (62,1% M) PLC n=154 (63,0% M)</p> <p>Badanie U-ACCOMPLISH N= 515: UPA 45 mg n=341 (62,8% M) PLC n=174 (61,5% M)</p> <p>Badanie U-ACHIEVE 3 N= 473: UPA 15mg n=148 (64,2% M) UPA 30mg n=154 (55,8% M) PLC n=149 (57,0% M)</p> <p><u>Utrata chorych:</u></p> <p>W badaniu U-ACHIEVE 2 spośród 474 uczestników utracono łącznie 32 (6,8%) chorych, w tym:</p>	<p><u>Wybrane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; poprawa endoskopowa; remisja endoskopowa; odpowiedź kliniczna (wg 2- i 3-składnikowej skali Mayo); histologiczno-endoskopowa poprawa stanu śluzówki; brak parcia na stolec; brak bólu brzucha; poprawa histologiczna; wygojenie błony śluzowej; jakość życia: zmiana od wartości początkowej w punktacji FACIT-F; zmiana od wartości początkowej w punktacji IBDQ; utrzymanie remisji klinicznej; utrzymanie poprawy endoskopowej; zmiana wyniku hs-CRP względem wartości wyjściowej; kalprotektyna w kale; profil bezpieczeństwa.

²⁶ Chorzy, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie w czasie 8 tyg., zostali włączeni do badania U-ACHIEVE 3. Chorych, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie w 8 tyg., kontynuowali badanie otwarte przed dodatkowe 8 tyg. Chorzy, u których zaobserwowano odpowiedź w 16 tyg. zostali włączeni do badania U-ACHIEVE 3.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe ²⁴
		<ul style="list-style-type: none"> • z grupy UPA 12 (3,8%) z 319 chorych (populacja ITT i dla analiz bezpieczeństwa), w tym: 7 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (0,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z okresu obserwacji i innych powodów; • z grupy PLC 19 (12,3%) ze 154 chorych⁷⁹ (populacja ITT), w tym: 9 (5,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, 7 (4,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (0,6%) z innego powodu; <p>W badaniu U-ACCOMPLISH spośród 522 uczestników utracono łącznie 33 (6,3%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy UPA 17 (4,9%) z 345 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> o 11 (3,2%) z 341 chorych (populacja ITT)*, w tym 6 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w , 5 (1,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych; • z grupy PLC 16 (9,0%) ze 177 chorych⁸⁰, w tym: <ul style="list-style-type: none"> o 13 (7,5%) ze 174 chorych (populacja ITT), w tym 5 (2,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 4 (2,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i braku skuteczności leczenia; <p>W badaniu U-ACHIEVE 3 spośród 451 uczestników utracono łącznie 180 (39,9%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy UPA 15 mg 49 (33,1%) ze 148 chorych, w tym: 35 (23,6) z powodu braku skuteczności leczenia*, 9 (6,1%) z innych powodów, 4 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (0,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; • z grupy UPA 30 mg 33 (21,4%) ze 154 chorych, w tym: 12 (7,8%) z powodu braku skuteczności leczenia*, 8 (5,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (3,9%) z innych powodów, 4 (2,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, zakażenia COVID-19 i z powodu restrykcji spowodowanych pandemią COVID-19; • z grupy PLC 98 (65,8%) ze 149 chorych, w tym: 74 (49,7%) z powodu braku skuteczności leczenia*, 14 (9,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (6,0%) z innych powodów i 1 (0,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 	

Skróty: FACIT-F – ang. the functional assessment of chronic illness therapy - fatigue – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekłe chorych, ITT – ang. intention-to-treat – populacja ITT, JAK – inhibitory JAK, N – liczba pacjentów, PLC – placebo, UPA – upadacetyninib, WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wnioski przeglądów systematycznych Burr 2021, Kerschbaumer 2020, Ma 2019b oraz Lasa 2021. Po aktualizacji analiz, wnioskodawca zdecydował uwzględnić także 4 najnowsze przeglądy systematyczne spełniające kryteria populacji i interwencji: Din 2022, Gialouri 2022, Panaccione 2023 oraz Attauabi 2023.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej zatem nie jest możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 3.6.3 oraz 8.11 AKL wnioskodawcy. Publikacje przedstawiające porównanie pośrednie włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 4.6.2 i 4.6.3 AKL wnioskodawcy. Opis przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 8.9 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania U-ACHIEVE 1, U-ACHIEVE 2 i 3, ACCOMPLISH charakteryzują się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.

Tabela 13 Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badań RCT

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
U-ACHIEVE 1	Niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
U-ACHIEVE 2 i 3	Niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ACCOMPLISH	Niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w rozdziałach 3.6.4 i 8.10 AKL wnioskodawcy.

Szczegółowe informacje na temat oceny jakości badań dla komparatorów przedstawiono w rozdziale 4.8 AKL wnioskodawcy.

Przeglądy systematyczne, które włączono do analizy w ramach opracowań wtórnych oceniano przy użyciu skali AMSTAR 2, na podstawie, której przeprowadzono analizę jakości przeglądów i wykazano, że przeglądy: Gialouri 2022, Panaccione 2023 oraz Attauabi 2023 charakteryzują się niską jakością, a przeglądy Burr 2021, Lasa 2021 Ma 2019b, Kerschbaumer 2020 oraz Din 2022 charakteryzują się bardzo niską jakością.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *Ocenę skuteczności dla UPA w porównaniu z komparatorami oparto o wyniki metaanalizy sieciowej. W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami, w związku z czym koniecznym było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. Ostatecznie, po przeprowadzeniu aktualizacji przeglądu systematycznego w ramach NMA, w raporcie przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę NMA 2022. Wyniki NMA dotyczyły porównania UPA względem opcji terapeutycznych wskazanych w Analizie Problemu Decyzyjnego jako komparatory (tj. INF, WED, UST, TOF);*
2. *Na wyniki NMA mogły mieć wpływ założenia leżące u podstaw NMA (łączność sieci, homogeniczność, przechodność lub spójność) w przypadku naruszenia któregośkolwiek z założeń może wpłynąć to na wnioskowanie. Dodatkowo na wnioskowanie NMA wpływać może jakość metodologiczna badań włączonych do analizy oraz błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias) i wybór kryteriów włączenia chorych do badań.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. *Metaanaliza dostarczona przez Wnioskodawcę obejmowała więcej terapii względem wskazanych jako komparatory dla UPA, tj. FIL, OZA, ADA oraz GOL. Jednakże w niniejszej analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla interwencji wskazanych jako komparatory i odstąpiono od prezentowania wyników dla pozostałych terapii;*
2. *Zidentyfikowano rozbieżności w zakresie populacji chorych będących przedmiotem analizy NMA. W poszczególnych włączonych badaniach raportowano różnice w zdefiniowaniu ekspozycji na leki biologiczne, w części badań kryterium włączenia do podgrup występowała wcześniejsza ekspozycja na terapie biologiczne, natomiast w badaniach dotyczących UPA populacja leczona wcześniej biologicznie obejmowała chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na leczenie biologiczne lub utratą odpowiedzi na leczenie biologiczne; w badaniach włączonych do NMA występowały różnice w ocenie stopnia zaawansowania choroby, w większości badań stopień nasilenia WZJG od umiarkowanego do*

ciężkiego zdefiniowano jako 6-12 pkt. w skali Mayo, natomiast w badaniu dotyczącym UPA jako 5-9 pkt w zaadaptowanej skali Mayo. Dodatkowo również remisja kliniczna oraz odpowiedź kliniczna na leczenie w części badań została oceniona w skali Mayo, natomiast część w zaadaptowanej skali Mayo. W poszczególnych badaniach odnotowano różnice w ocenie endoskopowej. Ocenę prowadzono lokalnie bądź centralnie. Analizę prowadzoną centralnie uznano za wiarygodniejszą. (rozdział 4.6 AKL wnioskodawcy);

3. Do analizy NMA dla okresu leczenia podtrzymującego włączono badania o dwóch metodologiach: *treat-trough* i *re-randomized*, z tego względu wyniki tej analizy należy interpretować z ostrożnością, biorąc również pod uwagę ryzyko związane z przeniesieniem efektów leczenia w ramionach sieci dotyczących leczenia podtrzymującego;
4. W analizowanych badaniach w fazie podtrzymania ramiona placebo różnią się w znaczny sposób, co wynika głównie z różnic w metodologii badań (*treat-trough* i *re-randomized*). Jak wskazano przez autorów NMA chorzy w etapie indukcyjnym badań otrzymali i odpowiedzieli na różne leczenie, których efekty mogą się potencjalnie różnić oraz utrzymywać po zakończeniu fazy indukcyjnej. Ponadto część badań ramiona placebo określono jako „czyste” – oznacza to, że chorzy otrzymywali i odpowiedzieli na leczenie placebo, dotyczy to ramion placebo w badaniach TT oraz OCTAVE Sustain dla TOF, w których chorzy z odpowiedzią na placebo zostali ponownie zrandomizowani przed fazą leczenia podtrzymującego, co jest równoznaczne z możliwością pominięcia leczenia indukcyjnego;
5. W metaanalizie sieciowej otrzymanej od Wnioskodawcy nie uwzględniono wyników badania *VISIBLE* dla *WED s.c.* Celem badania *VISIBLE* było wskazanie, że *WED s.c.* nie jest gorszy niż *WED i.v.* w związku z czym brak uwzględnienia wyników dla *WED* podawanego podskórnie jest ograniczeniem analizy, jednak nie wpływa znacząco na ocenę skuteczności *WED*.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA vs PLC – leczenie indukcyjne

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania U-ACHIEVE 1 (publikacja Sandborn 2020) oraz wyników 2 badań U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH (publikacja Danese 2022) oceniające skuteczność wnioskowanego upadacytynibu (UPA) względem placebo (PLC) w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych z WZJG. Okres leczenia indukcyjnego wynosił 8 tygodni.

Tabela 14. Wyniki badania U-ACHIEVE 2 oraz badań U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH – skuteczność

Parametr*	OBS	Badanie	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (3-składnikowa skala Mayo)**	8 tyg.	U-ACHIEVE 1 cz.1	11 (19,6)	56	0 (0,0)	46	7,55 (2,16; 26,38)	0,20 (0,09; 0,30)	5 (4; 12)	
		U-ACHIEVE 1 cz.2	22 (17,9)	123	0 (0,0)	46	4,81 (1,76; 13,12)	0,18 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	
		U-ACHIEVE 2	83 (26,0)	319	7 (4,5)	154	7,39 (3,32; 16,41)	0,21 (0,16; 0,27)	5 (4; 7)	
		U-ACCOMPLISH	114 (33,4)	341	7 (4,0)	174	11,98 (5,44; 26,37)	0,29 (0,24; 0,35)	4 (3; 5)	
Poprawa endoskopowa	8 tyg.	U-ACHIEVE 1 cz.1	20 (35,7)	56	1 (2,2)	56	25,00 (3,20; 195,29)	0,34 (0,20; 0,47)	3 (3; 5)	
		U-ACHIEVE 1 cz.2	42 (34,1)	123	1 (2,2)	123	23,33 (3,11; 175,26)	0,32 (0,23; 0,41)	4 (3; 5)	
		U-ACHIEVE 2	116 (36,4)	319	11 (7,1)	319	7,43 (3,86; 14,29)	0,29 (0,23; 0,36)	4 (3; 5)	
		U-ACCOMPLISH	150 (44,0)	341	14 (8,0)	341	8,98 (4,99; 16,14)	0,36 (0,29; 0,43)	3 (3; 4)	
Remisja endoskopowa	8 tyg.	U-ACHIEVE 1 cz.1	10 (17,9)	56	0 (0,0)	46	7,39 (2,00; 27,24)	0,18 (0,07; 0,28)	6 (4; 15)	
		U-ACHIEVE 1 cz.2	20 (16,3)	123	0 (0,0)	46	4,71 (1,65; 13,39)	0,16 (0,09; 0,23)	7 (5; 12)	
		U-ACHIEVE 2	44 (13,8)	319	2 (1,3)	154	12,16 (2,91; 50,86)	0,12 (0,08; 0,17)	9 (6; 13)	
		U-ACCOMPLISH	62 (18,2)	341	3 (1,7)	174	12,67 (3,91; 40,98)	0,16 (0,12; 0,21)	7 (5; 9)	
Odpowiedź kliniczna	2-składkowa skala Mayo	2 tyg.	U-ACHIEVE 2	192 (60,2)	319	42 (27,3)	154	4,03 (2,65; 6,13)	0,33 (0,24; 0,42)	4 (3; 5)
			U-ACCOMPLISH	216 (63,3)	341	45 (25,9)	174	4,95 (3,31; 7,42)	0,37 (0,29; 0,46)	3 (3; 4)

Parametr*	OBS	Badanie	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**
			n (%)	N	n (%)	N			
3-składowa skala Mayo	8 tyg.	U-ACHIEVE 1 cz.1	28 (50,0)	56	6 (13,0)	46	6,67 (2,44; 18,22)	0,37 (0,21; 0,53)	3 (2; 5)
		U-ACHIEVE 1 cz.2	65 (52,8)	123	6 (13,0)	46	7,47 (2,95; 18,90)	0,40 (0,27; 0,53)	3 (2; 4)
		U-ACHIEVE 2	232 (72,7)	319	42 (27,3)	154	7,11 (4,62; 10,95)	0,45 (0,37; 0,54)	3 (2; 3)
		U-ACCOMPLISH	254 (74,5)	341	44 (25,3)	174	8,63 (5,67; 13,12)	0,49 (0,41; 0,57)	3 (2; 3)
Poprawa histologiczno – endoskopowa śluzówki	8 tyg.	U-ACHIEVE 2	96 (30,1)	319	10 (6,5)	154	6,20 (3,13; 12,29)	0,24 (0,17; 0,30)	5 (4; 6)
		U-ACCOMPLISH	125 (36,7)	341	10 (5,7)	174	9,49 (4,83; 18,65)	0,31 (0,25; 0,37)	4 (3; 4)
Brak parcia na stolec	8 tyg.	U-ACHIEVE 2	155 (48,6)	319	33 (21,4)	154	3,47 (2,22; 5,40)	0,27 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)
		U-ACCOMPLISH	183 (53,7)	341	45 (25,9)	174	3,32 (2,22; 4,96)	0,28 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)
Brak bólu brzucha	8 tyg.	U-ACHIEVE 2	149(46,7)	319	36 (23,4)	154	2,87 (1,86; 4,43)	0,23 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)
		U-ACCOMPLISH	183 (53,7)	341	42 (24,1)	174	3,64 (2,42; 5,47)	0,30 (0,21; 0,38)	4 (3; 5)
Poprawa histologiczna	8 tyg.	U-ACHIEVE 1 cz.1	27 (48,2)	56	3 (6,5)	46	13,34 (3,70; 48,11)	0,42 (0,27; 0,57)	3 (2; 4)
		U-ACHIEVE 1 cz.2	62 (50,4)	123	3 (6,5)	46	14,57 (4,29; 49,47)	0,44 (0,33; 0,55)	3 (2; 4)
		U-ACHIEVE 2	175 (54,9)	319	35 (22,7)	154	4,13 (2,67; 6,39)	0,32 (0,24; 0,41)	4 (3; 5)
		U-ACCOMPLISH	212 (62,2)	341	43 (24,7)	174	5,01 (3,33; 7,53)	0,37 (0,29; 0,46)	3 (3; 4)
Wygojenie błony śluzowej	8 tyg.	U-ACHIEVE 2	34 (10,7)	319	2 (1,3)	154	9,07 (2,15; 35,25)	0,09 (0,06; 0,13)	12 (8; 17)
		U-ACCOMPLISH	46 (13,5)	341	3 (1,7)	174	8,89 (2,72; 29,01)	0,12 (0,08; 0,16)	9 (7; 13)

Skróty: N – liczba pacjentów, NNT – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat), OBS – okres obserwacji, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), UPA – upadacytynib

* Wszystkie definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy zostały omówione w rozdz. 3.6.3 AKL wnioskodawcy.

** Obliczenia wnioskodawcy

*** 1 rzędowy punkt końcowy - Im niższy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyniku wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie. Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia. Im wyższa częstość występowania utrzymania remisji klinicznej tym skuteczniejsze leczenie. Im wyższa częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów tym skuteczniejsze leczenie. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG, celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy [EMA 2018]. Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się redukcję wyn ku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub o co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].

Tabela 15 Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszach FACIT-F oraz IBDQ względem wartości początkowych w czasie do 8. tygodnia obserwacji – jakość życia

Parametr*		OBS	Badanie	UPA 45 mg		PLC		LSMD (95% CI)***
				Średnia (95% CI)**	N	Średnia (95% CI)**	N	
Jakość życia	kwestionariusz FACIT-F	8 tyg.	U-ACHIEVE 2	9,5 (8,4; 10,6)	319	2,8 (1,2; 4,4)	154	6,7 (4,8; 8,6)
			U-ACCOMPLISH	9,4 (8,4; 10,5)	341	3,5 (2,0; 4,9)	174	5,9 (4,1; 7,7)
	kwestionariusz IBDQ	8 tyg.	U-ACHIEVE 2	55,3 (51,5; 59,2)	319	21,7 (16,0; 27,3)	154	33,6 (26,8; 40,4)
			U-ACCOMPLISH	52,2 (48,6; 55,9)	341	21,1 (16,0; 26,2)	174	31,1 (24,8; 37,4)

*Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy zostały omówione w rozdz. 3.6.3 AKL wnioskodawcy.

**średnie mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least-squares method) (95 CI)

***obliczenia wnioskodawcy

Skróty: LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (*ang. least squares mean difference*), N – liczba pacjentów, OBS – okres obserwacji, PLC – placebo, UPA – upadacetyny b, FACIT-F – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (*ang. the functional assessment of chronic illness therapy – fatigue*), IBDQ – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (*ang. inflammatory bowel disease questionnaire*)

We wszystkich trzech badaniach (U-ACHIEVE 1, U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH) u chorych otrzymujących UPA odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu do PLC, we wszystkich analizowanych punktach końcowych: częstszą remisję kliniczną, poprawę endoskopową, remisję endoskopową, odpowiedź kliniczną, poprawę histologiczno-endoskopową śluzówki, brak parcia na stolec, brak bólu brzucha, poprawę histologiczną i wygojenie błony śluzowej w porównaniu z grupą otrzymującą PLC. U chorych poddanych terapii UPA w porównaniu do PLC wykazano korzystny wpływ na poprawę wyniku w kwestionariuszu FACIT-F oraz IBDQ względem wartości początkowych w czasie do 8. tygodnia obserwacji.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z wybranymi komparatorami.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA vs PLC – leczenie podtrzymujące

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania U-ACHIEVE 3 (publikacja Danese 2022) oceniające skuteczność upadacetynybu (UPA) względem placebo (PLC) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z WZJG.

Tabela 16. Wyniki badania U-ACHIEVE 3 – skuteczność.

Parametr*	OBS	Badanie		UPA		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**
				n(%)	N	n(%)	N			
Remisja kliniczna (3-składnikowa skala Mayo)	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	63 (42,6)	148	18 (12,1)	149	5,39 (2,99; 9,74)	0,30 (0,21; 0,40)	4 (3; 5)
			UPA 30 mg	80 (51,9)	154			7,87 (4,38; 14,13)	0,40 (0,30; 0,49)	3 (3; 4)
Poprawa endoskopowa	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	72 (48,6)	148	22 (14,8)	149	5,47 (3,14; 9,53)	0,34 (0,24; 0,44)	3 (3; 5)

Parametr*	OBS	Badanie		UPA		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**
				n(%)	N	n(%)	N			
			UPA 30 mg	95 (61,7)	154			9,30 (5,32; 16,23)	0,47 (0,37; 0,56)	3 (2; 3)
Utrzymanie remisji klinicznej ²⁷	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	28 (59,6)	47	12 (22,2)	54	5,16 (2,17; 12,27)	0,37 (0,19; 0,55)	3 (2; 6)
			UPA 30 mg	40 (69,0)	58			7,78 (3,33; 18,18)	0,47 (0,30; 0,63)	3 (2; 4)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów ²⁸	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	27 (57,4)	47	12 (22,2)	54	4,72 (1,99; 11,21)	0,35 (0,17; 0,53)	3 (2; 6)
			UPA 30 mg	39 (67,2)	58			7,18 (3,09; 16,71)	0,45 (0,29; 0,61)	3 (2; 4)
Utrzymanie remisji endoskopowej	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	39 (61,9)	63	14 (18,9)	74	6,96 (3,22; 15,08)	0,43 (0,28; 0,58)	3 (2; 4)
			UPA 30 mg	55 (69,6)	79			9,82 (4,62; 20,87)	0,51 (0,37; 0,64)	2 (2; 3)
Remisja endoskopowa	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	36 (24,3)	148	8 (5,4)	149	5,67 (2,53; 12,67)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)
			UPA 30 mg	40 (26,0)	154			6,18 (2,78; 13,74)	0,21 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	85 (63,0)	135	25 (18,7)	134	7,41 (4,24; 12,94)	0,44 (0,34; 0,55)	3 (2; 3)
			UPA 30 mg	110 (76,4)	144			14,11 (7,90; 25,20)	0,58 (0,48; 0,67)	2 (2; 3)
Poprawa histologiczno-endoskopowa śluzówki	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	51 (34,5)	148	18 (12,1)	149	3,83 (2,10; 6,96)	0,22 (0,13; 0,32)	5 (4; 8)
			UPA 30 mg	76 (49,3)	154			7,09 (3,95; 12,73)	0,37 (0,28; 0,47)	3 (3; 4)
Wygojenie błony śluzowej	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	26 (17,6)	148	7 (4,7)	149	4,32 (1,81; 10,31)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)
			UPA 30 mg	29 (18,8)	154			4,71 (1,99; 11,12)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)
Brak parcia na stolec	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	83 (56,1)	148	26 (17,4)	149	6,04 (3,54; 10,30)	0,39 (0,29; 0,49)	3 (3; 4)
			UPA 30 mg	98 (63,6)	154			8,28 (4,85; 14,14)	0,46 (0,36; 0,56)	3 (2; 3)
Brak bólu brzucha	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	68 (45,9)	148	31 (20,8)	149	3,24 (1,94; 5,39)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)
			UPA 30 mg	85 (55,2)	154			4,69 (2,82; 7,79)	0,34 (0,24; 0,45)	3 (3; 5)

* Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy zostały omówione w rozdz. 3.6.3 AKL wnioskodawcy.

** obliczenia wnioskodawcy

²⁷ u chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną pod koniec badań dotyczących okresu indukcji.

²⁸ na podstawie wyniku 3-składnikowej skali Mayo i braku przyjmowania kortykosteroidów w czasie ≥ 90 dni przed 52. tygodniem u tych chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną pod koniec badań dotyczących okresu indukcji

Tabela 17 Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszach FACIT-F oraz IBDQ względem wartości początkowych w czasie do 52. tygodnia obserwacji – jakość życia

Parametr*		OBS	Badanie		UPA		PLC		LSMD (95% CI)***
					Średnia (95% CI)**	N	Średnia (95% CI)**	N	
Jakość życia	kwestionariusz FACIT-F	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	8,7 [^] (7,0; 10,5)	148	3,7 (1,9; 5,4)	149	5,0 (2,5; 7,5)
				UPA 30 mg	9,5 ^{^^} (7,8; 11,2)	154			5,8 (3,4; 8,2)
	kwestionariusz IBDQ	52 tyg.	U-ACHIEVE 3	UPA 15 mg	49,2 [^] (42,6; 55,9)	148	17,9 (10,8; 25,0)	149	31,3 (21,6; 41,0)
				UPA 30 mg	58,9 ^{^^} (52,1; 65,6)	154			41,0 (31,2; 50,8)

*Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy zostały omówione w rozdz. 3.6.3 AKL wnioskodawcy.

**średnie mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least-squares method) (95% CI)

***obliczenia wnioskodawcy

Skróty: LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference), N – liczba pacjentów, OBS – okres obserwacji, PLC – placebo, UPA – upadacytyn b, FACIT-F – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (ang. the functional assessment of chronic illness therapy – fatigue), IBDQ – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. inflammatory bowel disease questionnaire)

U chorych otrzymujących UPA odnotowano istotną statystycznie przewagę UPA względem PLC we wszystkich analizowanych punktach końcowych badania U-ACHIEVE 3: częstszą remisję kliniczną, poprawę endoskopową, utrzymanie remisji klinicznej, remisję kliniczną bez kortykosteroidów, utrzymanie remisji endoskopowej, remisję endoskopową, utrzymanie odpowiedzi klinicznej, poprawę histologiczno-endoskopową śluzówki, wygojenie błony śluzowej, brak parcia na stolec i brak bólu brzucha na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu z grupą otrzymującą PLC. Wykazano także, skuteczność UPA w porównaniu z PLC w zakresie poprawy jakości życia ocenianej na podstawie wyników kwestionariuszy FACIT-F oraz IBDQ.

PORÓWNANIE POŚREDNIE – metaanaliza sieciowa

Metaanaliza sieciowa NMA 2022²⁹ uwzględniła 3 badania dla UPA (U-ACHIEVE 2, U-ACCOMPLISH, U-ACHIEVE 3) oraz 14 badań dla komparatorów (INF, WED, TOF, UST, OZA oraz FIL).

W NMA analizę oceny skuteczności przeprowadzono dla dwóch podgrup chorych:

- bez uprzedniego leczenia biologicznego (ang. biologic naïve)
- po leczeniu biologicznym (ang. biologic exposed)

Tabela 18. Wyniki NMA w postaci mediany OR (95% CI) – leczenie indukcyjne (6-10 tygodni)

Parametr	Model RE	Terapia	UPA 45 mg OR (95% CI)
Remisja kliniczna	biologic naïve	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
	biologic exposed	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
Odpowiedź kliniczna	biologic naïve	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
	biologic exposed	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
Poprawa endoskopowa	biologic naïve	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]

²⁹ otrzymana od wnioskodawcy

Parametr	Model RE	Terapia	UPA 45 mg OR (95% CI)
	biologic exposed	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]

Skróty: FIL – filgotyn b, INF – infliksymab, OR – iloraz szans ang. odds ratio, OZA – ozanimod, TOF – tofacytynib, UPA – upadacetynyb, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 19 Wyniki NMA w postaci mediany OR (95% CI) – leczenie podtrzymujące (40-54 tygodnie)

Parametr	Model RE	Terapia	UPA 30 mg OR (95% CI)	UPA15 mg OR (95% CI)
Remisja kliniczna	biologic naïve	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	biologic exposed	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odpowiedź kliniczna	biologic naïve	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Model RE	Terapia	UPA 30 mg OR (95% CI)	UPA15 mg OR (95% CI)
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	biologic exposed	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Poprawa endoskopowa	biologic naïve	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	biologic exposed	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: FIL – filgotyn b, INF – infliksymab, OR – iloraz szans ang. odds ratio, OZA – ozanimod, TOF – tofacytynib, UPA – upadacytynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab



PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

W analizie wnioskodawcy przedstawiono następujące wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych (rozdz. 3.6.1 AKL wnioskodawcy):

Burr 2021

Cel: Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii biologicznych i drobnocząsteczkowych (INF, UPA) w porównaniu ze sobą lub z placebo, pod względem indukcji remisji, poprawy endoskopowej i odpowiedzi klinicznej w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.

Wyniki i wnioski: W ramach przeglądu odnaleziono 28 badań RCT uwzględniających dane zgromadzone dla 12 504 chorych. UPA w dawce 45 mg, w okresie od 6 do 14 tygodnia leczenia osiągnął najlepsze wyniki zarówno dla odpowiedzi klinicznej oraz w zakresie remisji choroby niezależnie od tego, czy chory stosował uprzednio leczenie inhibitorami TNF- α . (...) UPA w dawce 45 mg miał również najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa wśród analizowanych leków, UPA 45 mg raz na dobę częściej powodował zdarzenia niepożądane niż wszystkie inne leki (...) w żadnym przypadku prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie było większe niż w przypadku PLC (...).

Wśród substancji małowcząsteczkowych, UPA zajmował najwyższe pozycje we wszystkich punktach końcowych, niezależnie od tego, czy chorzy otrzymywali inhibitory TNF- α , czy nie.

Kerschbaumer 2020

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami JAK (TOF³⁰, BARI³¹, UPA, FIL, DEC³², PEF³³) w leczeniu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym.

Wyniki i wnioski: W ramach przeglądu ostatecznej, szczegółowej ocenie poddano 85 publikacji, w tym: 72 badania dotyczyły skuteczności oraz bezpieczeństwa farmakoterapii, a 13 badań oceniono jedynie pod względem bezpieczeństwa. Wśród 72 publikacji dla skuteczności i bezpieczeństwa leczenia odnaleziono 6 badań, dotyczących WZJG (w tym dla UPA badania U-ACHIEVE (publikacja Sandborn 2018 i Sandborn 2020).

Terapia indukcyjna UPA u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego była analizowana w badaniu fazy II i okazała się skuteczniejsza niż PLC w indukowaniu remisji (0% vs 8,5% vs 14,3% vs 13,5% vs 19,6% dla placebo, UPA 7,5 mg, 15 mg 30 mg lub 45 mg) w tygodniu 8.

Ma 2019b

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów JAK (TO mg F, FIL, PEF, UPA, TD-1473) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i WZJG.

Wyniki i wnioski: Do przeglądu systematycznego i metaanalizy włączono łącznie 12 badań RCT, wśród których 7 badań dotyczyło chorych z WZJG (w tym dla UPA badania U-ACHIEVE i CELEST-Induction). Łącznie w badaniach zrandomizowano 2 637 chorych z WZJG.

Leczenie inhibitorem JAK wiązało się zarówno z remisją kliniczną (RR=3,07, 95% CI: 2,03; 4,63, p<0,001, $\chi^2=2,45$, I²=0%) i odpowiedzią kliniczną (RR=1,72, 95% CI: 1,38; 2,13, p<0,001, $\chi^2=8,05$, I²=38%) w porównaniu z PLC. Wiązało się również z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi (RR=1,44, 95% CI: 1,04; 2,00, p=0,028, $\chi^2=0,74$, I²=0%), remisji endoskopowej (wynik Mayo=0/1) (RR=2,43, 95% CI: 1,64; 3,59, p<0,001, $\chi^2=6,81$, I²=27%) i gojenia błony śluzowej (wynik Mayo=0) (RR=5,50, 95% CI: 2,46; 12,32, p<0,001, $\chi^2=0,82$, I²=0%).

W porównaniu z nieselektywnymi inhibitorami JAK, filgotynib lub UPA nie wiązało się ze znaczącą poprawą remisji klinicznej (OR=1,06, 95% CI: 0,39;2,88, p=0,90), odpowiedzi klinicznej (OR=1,12, 95% CI: 0,71; 1,77,

³⁰ tofacytyn b

³¹ baricytyn b

³² decernotynib

³³ peficytynib

$p=0,57$), remisji endoskopowej (OR=1,71, 95% CI: 0,49; 5,93, $p=0,33$) lub gojenia błony śluzowej (OR=0,33, 95% CI: 0,01; 13,24, $p=0,41$).

W badaniach dotyczących WZJG obserwowano zmniejszenie liczby zakażeń wirusem Herpes zoster. Leczenie inhibitorem JAK wiązało się ze znacznie zwiększonym ryzykiem zakażenia. Najczęściej zgłaszano zakażenia górnych dróg oddechowych lub zapalenie nosogardzieli. Leczenie inhibitorem JAK było również związane z istotnie niższą częstością wystąpienia pogorszenia NZJ, szczególnie w przypadku WZJG. Leczenie selektywnym inhibitorem JAK1 nie było związane ze zmniejszeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, SAE, przerwania leczenia, zakażeń lub pogorszenia NZJ w porównaniu z inhibitorami pan-JAK (na podstawie analizy meta-regresji).

Lasa 2021

Cel: Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych (INF, ADA, GOL, WED, UST, etrolizumab, filgotynib i UPA) i leków małocząsteczkowych (TOF i OZA) w leczeniu chorych z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wyniki i wnioski: Do przeglądu włączono 29 badań RCT (w tym dla UPA badania U-ACHIEVE i U-ACCOMPLISH).

Upadacetynyb był znacząco lepszy od wszystkich innych interwencji (dane o jakości umiarkowanej do wysokiej) i uzyskał najwyższą ocenę pod względem indukcji remisji klinicznej (SUCRA=0,996). Również w przypadku indukcji poprawy endoskopowej UPA był znacząco lepszy od wszystkich innych interwencji (dane o jakości umiarkowanej do wysokiej) i najwyższej sklasyfikowany w rankingu interwencji (SUCRA=0,999).

W NMA (dla badań typu randomised responders) UPA 15 mg i UPA 30 mg były znacząco lepsze niż filgotynib 100 mg, UST, GOL i etrolizumab pod względem utrzymania remisji klinicznej (dowody umiarkowanej jakości). Ponadto UPA 30 mg był znacznie lepszy od OZA 1 mg. UPA 30 mg uzyskał najwyższą ocenę pod względem utrzymania remisji klinicznej (SUCRA=0,954). Wśród pośrednich porównań aktywnych terapii, UPA 30 mg był znacząco lepszy od wszystkich innych terapii, z wyjątkiem UPA 15 mg (dowody umiarkowanej jakości), pod względem utrzymania poprawy endoskopowej. UPA 15 mg był znacząco lepszy niż OZA, filgotynib 100 mg, UST, GOL i etrolizumab (dowody umiarkowanej jakości). Dodatkowo UPA 30 mg uzyskał najwyższą ocenę pod względem utrzymania poprawy endoskopowej wśród chorych odpowiadających na leczenie (SUCRA=0,987).

Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych i SAE między aktywnymi interwencjami. UPA uzyskał najwyższą ocenę, jeśli chodzi o występowanie zdarzeń niepożądanych (SUCRA=0,843).

Din 2022

Cel: Ocena ryzyka zakażenia wirusem Herpes zoster u chorych z NChZJ lub innymi chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym podczas stosowania terapii biologicznych, terapii małocząsteczkowych oraz inhibitorów JAK.

W ramach przeglądu analizowano 25 badań RCT uwzględniających dane zgromadzone dla 9935 chorych.

Terapia inhibitorami JAK (INF, UPA) najprawdopodobniej zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia wirusem Herpes zoster. Stosowanie UPA w dawce 45 mg (RR=7,89; 95%CI 1,04; 59,59, NNH=83; 95%CI 10; 14,305) istotnie zwiększa ryzyko zakażenia wirusem Herpes zoster. Ryzyko zakażenia wzrasta wraz z większymi dawkami leku (RR przy najniższej dawce=3,16; 95%CI 1,02; 9,84, NNH=265; 95%CI 65; 28,610, RR przy większej dawce=5,91; 95%CI 2,21; 15,82, NNH=117; 95%CI 39; 473), chociaż zwiększone ryzyko zakażenia występuje także przy stosowaniu małych dawek inhibitorów JAK.

Gialouri 2022

Cel: Ocena częstości występowania zakażenia wirusem Herpes zoster wśród chorych z RZS, ŁZS, ZZSK i WZJG po rozpoczęciu leczenia inhibitorami JAK (tofacetynybem, barycetynybem lub UPA) oraz synteza dostępnych danych dotyczących charakterystyki chorych i leczenia, które mogłoby wesprzeć zarządzanie ryzykiem zakażenia wirusem Herpes zoster.

W ramach przeglądu analizowano łącznie 78 publikacji, w tym 53 badania RCT i 25 badań RWS, z czego 12 analizowanych badań dotyczyło chorych z WZJG. Dostępne są ograniczone dowody ryzyka zakażeń wirusem Herpes zoster u chorych z WZJG leczonych UPA, ponieważ do analizy włączono tylko 1 RCT (z niejasnym ryzykiem błędu systematycznego) oraz nie włączono żadnego badania RWS. Dane z pierwszych 8 tygodni leczenia UPA wykazały częstość występowania zakażeń wirusem Herpes zoster równą 0% dla grup stosujących UPA w dawkach 15 mg i 30 mg oraz 0,8% dla grupy UPA 45 mg.

Zwiększone ryzyko wystąpienia zakażenia wirusem Herpes zoster występuje u chorych z RZS i WZJG niż u chorych z ŁZS leczonych tofacytynibem (inhibitorem JAK), szczególnie większymi dawkami lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

Panaccione 2023

Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego zaawansowanych terapii (INF, ADA, WEN, GOL, TOF, UST, FIL, OZA, UPA) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG.

Do przeglądu włączono 23 badania RCT. UPA w dawce 45 mg wykazuje znacząco większą skuteczność w terapii indukcyjnej w porównaniu z większością innych leków stosowanych w WZJG (...). Leczenie indukcyjne UPA w dawce 45 mg i leczenie podtrzymujące UPA w dawce 30 mg może być ogólnie najskuteczniejszym zaawansowanym leczeniem pod względem wywoływania i utrzymywania odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej i poprawy endoskopowej u chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią WZJG, niezależnie od wcześniejszej ekspozycji biologicznej. Profil bezpieczeństwa jest podobny we wszystkich analizowanych zaawansowanych terapiach.

Attauabi 2023

Cel: Porównanie szybkości działania terapii biologicznych i małocząsteczkowych stosowanych w leczeniu WZJG (ADA, INF, GOL, UST, WEN, TOF, UPA OZA, FIL vs PLC)

Do przeglądu włączono 25 badań RCT, w których udział brało 11 074 chorych. We wnioskach wskazano, że UPA jest znacznie skuteczniejszy od innych stosowanych leków, poza tofacytynibem w indukcji odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej w czasie dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nie wykazano różnic między UPA, a innymi analizowanymi terapiami biologicznymi w analizach wrażliwości częściowej odpowiedzi w skali Mayo lub ustąpienia krwawienia z odbytu w 2. tygodniu leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

ANALIZA BEZPOŚREDNIA UPA vs PLC – leczenie indukcyjne

Tabela 20. Zestawienie jakościowe wyników badań U-ACHIEVE 2³⁴ i U-ACCOMPLISH³⁵ (publikacja Danese 2022, 8 tygodni³⁶) - bezpieczeństwo

Badanie		U-ACHIEVE 2 N=319					U-ACCOMPLISH N=344					
		UPA 45 mg n%	PLC n%	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	UPA 45 mg n%	PLC n%	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	
AEs (% pacjentów)	Ogółem	180 (56,4)	96 (61,9)	0,80 (0,54; 1,18)	-0,06 (-0,15; 0,04)	n/d	182 (52,9)	70 (39,5)	1,72 (1,19; 2,48)	0,13 (0,04; 0,22)	8 (5; 25)	
	Przerwanie leczenia	6 (1,9)	14 (9,0)	0,19 (0,07; 0,51)	-0,07 (-0,12; -0,02)	NNT=15 (9; 50)	6 (1,7)	9 (5,1)	0,33 (0,12; 0,95)	-0,03 (-0,07; 0,00)	n/d	
SAEs (% pacjentów)	Ogółem	8 (2,5)	9 (5,8)	0,42 (0,16; 1,10)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	11 (3,2)	8 (4,5)	0,70 (0,28; 1,77)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	
Zgony ogółem*		0 (0,0)	0 (0,0)	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	-	
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania AESI (ang. adverse event of special interest)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	10 (3,1)	14 (9,0)	0,33 (0,14; 0,75)	-0,06 (-0,11; -0,01)	NNT= 17 (10;100)	15 (4,4)	4 (2,3)	1,97 (0,64; 6,03)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d
		Neutropenia	16 (5,0)	1 (0,6)	8,13 (1,07; 61,89)	0,04 (0,02; 0,07)	NNH=25 (15;50)	15 (4,4)	0 (0,0)	4,74 (1,61; 14,01)	0,04 (0,02; 0,07)	NNH=25 (15; 50)
		Limfopenia**	10 (3,1)	1 (0,6)	4,98 (0,63; 39,29)	0,02 (0,00; 0,05)	n/d	6 (1,7)	1 (0,6)	3,12 (0,37; 26,15)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ³⁷	9 (2,8)	7 (4,5)	0,61 (0,22; 1,68)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	10 (2,9)	1 (0,6)	5,27 (0,67; 41,50)	0,02 (0,00; 0,04)	n/d	
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ³⁸	16 (5,0)	3 (1,9)	2,68 (0,77; 9,32)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	16 (4,7)	2 (1,1)	4,27 (0,97; 18,78)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (17; 100)	
Zdarzenia niepożądane	Zaburzenia żołądka i jelit – pogorszenie nasilenia WZJG	3 (0,9)	21 (13,5)	0,06 (0,02; 0,21)	-0,13 (-0,18; -0,07)	NNT=8 (6; 15)	6 (1,7)	8 (4,5)	0,38 (0,13; 1,10)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	

³⁴ UPA 45 mg N=319, PLC N=155³⁵ UPA 45 mg N=344, PLC N=177³⁶ Jedynie zdarzenia niepożądane raportowane były w 52 tyg. obserwacji.³⁷ zaburzenia wątroby³⁸ zaburzenia wątroby

Badanie		U-ACHIEVE 2 N=319					U-ACCOMPLISH N=344				
		UPA 45 mg n%	PLC n%	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	UPA 45 mg n%	PLC n%	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – zapalenie nosogardzieli	15 (4,7)	6 (3,9)	1,23 (0,47; 3,22)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	13 (3,8)	4 (2,3)	1,70 (0,55; 5,29)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – trądzik	15 (4,7)	1 (0,6)	7,60 (0,99; 58,06)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (15; 100)	24 (7,0)	3 (1,7)	4,35 (1,29; 14,65)	0,05 (0,02; 0,09)	20 (12; 50)
	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych – zwiększona aktywność fosfokinazy keratynowej	16 (5,0)	3 (1,9)	2,68 (0,77; 9,32)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	16 (4,7)	2 (1,1)	4,27 (0,97; 18,78)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)

*w tym zgony nie związane z leczeniem

**większość przypadków neutropenii i limfopenii była łagodna lub umiarkowana oraz nie prowadziła do przerwania leczenia

Skróty: AE– zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), N – liczba pacjentów, NNH – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), NNT – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub unknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), SAE– ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event), UPA – upadacytytib

W obu badaniach nie raportowano przypadków zgonów. We wszystkich grupach SAE występowały ze zbliżoną częstością. Wykazano IS wyniki na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie częstości występowania AE prowadzących do przerwania leczenia. AE ogółem występowały ze zbliżoną częstością we wszystkich grupach, jedynie w przypadku badania U-ACCOMPLISH różnica była znamienna statystycznie na korzyść komparatora. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania raportowano: zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

ANALIZA BEZPOŚREDNIA UPA vs PLC – leczenie podtrzymujące

Tabela 21. Zestawienie jakościowe wyników badań U-ACHIEVE 3 (publikacja Danese 2022, 52 tygodnie) - bezpieczeństwo

Badanie		U-ACHIEVE 3 N=148					U-ACHIEVE 3 N=154				
		UPA 15 mg n%	PLC n%	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	UPA 30 mg n%	PLC n%	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)
AEs (% pacjentów)	Ogółem	115 (77,7)	113 (75,8)	1,11 (0,65; 1,90)	0,02 (-0,08; 0,11)	n/d	121 (78,6)	113 (75,8)	1,17 (0,68; 2,00)	0,03 (-0,07; 0,12)	n/d
	Przerwanie leczenia	6 (4,1)	17 (11,4)	0,33 (0,13; 0,86)	-0,07 (-0,13; -0,01)	15 (8; 100)	10 (6,5)	17 (11,4)	0,54 (0,24; 1,22)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n/d
SAEs (% pacjentów)	Ogółem	10 (6,8)	19 (12,8)	0,50 (0,22; 1,11)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	9 (5,8)	19 (12,8)	0,42 (0,19; 0,97)	-0,07 (-0,13; -0,004)	15 (8; 250)
Zgony ogółem*		0 (0,0)	0 (0,0)	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	0 (0,0)	0 (0,0)	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d

Badanie			U-ACHIEVE 3 N=148					U-ACHIEVE 3 N=154				
			UPA 15 mg n%	PLC n%	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	UPA 30 mg n%	PLC n%	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania AESI (ang. adverse event of special interest)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	7 (4,7)	9 (6,0)	0,77 (0,28; 2,13)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	3 (1,9)	9 (6,0)	0,31 (0,08; 1,16)	-0,04 (-0,08; 0,00)	n/d
		Neutropenia	4 (2,7)	2 (1,3)	2,04 (0,37; 11,32)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	9 (5,8)	2 (1,3)	4,56 (0,97; 21,48)	0,05 (0,00; 0,09)	n/d
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ³⁹		10 (6,8)	3 (2,0)	3,53 (0,95; 13,08)	0,05 (0,00; 0,09)	n/d	8 (5,2)	3 (2,0)	2,67 (0,69; 10,25)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d
	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ⁴⁰		9 (6,1)	3 (2,0)	3,15 (0,84; 11,88)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	13 (8,4)	3 (2,0)	4,49 (1,25; 16,08)	0,06 (0,01; 0,11)	17 (10; 100)
Zdarzenia niepożądane	Zaburzenia żołądka i jelit – pogorszenie nasilenia WZJG		19 (12,8)	45 (30,2)	0,34 (0,19; 0,62)	-0,17 (-0,26; -0,08)	6 (4; 13)	11 (7,1)	45 (30,2)	0,18 (0,09; 0,36)	-0,23 (-0,31; -0,15)	NNT=5 (4; 7)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – zapalenie nosogardzieli		18 (12,2)	15 (10,1)	1,24 (0,60; 2,56)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	22 (14,3)	15 (10,1)	1,49 (0,74; 2,99)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – bóle stawów		9 (6,1)	15 (10,1)	0,58 (0,24; 1,37)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	5 (3,2)	15 (10,1)	0,30 (0,11; 0,85)	-0,07 (-0,12; -0,01)	NNT=15 (9; 100)
	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych – zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej		9 (6,1)	3 (2,0)	3,15 (0,84; 11,88)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	13 (8,4)	3 (2,0)	4,49 (1,25; 16,08)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=17 (10; 100)

*w tym zgony nie związane z leczeniem

Skróty: AE– zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), AESI – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. adverse event of special interest), N – liczba pacjentów, NNH – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), NNT – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), SAE– ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event), UPA – upadacytynib

W badaniu nie raportowano przypadków zgonów. SAE oraz AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano częściej w grupie leczonej PLC niż u pacjentów leczonych UPA. W obu przypadkach istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii wskazano w przypadku UPA w dawce 15 mg. AE ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych we wszystkich grupach. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania raportowano: ciężkie zakażenia oraz zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych i zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

³⁹ zaburzenia wątroby

⁴⁰ zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

ANALIZA POŚREDNIA NMA

Z uwagi na brak danych, ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona bez podziału na chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego (ang. biologic naïve) i chorych po leczeniu biologicznym (ang. biologic exposed).

Tabela 22 Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń, zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne (okres obserwacji 8 tyg.)

Parametr	Terapia	UPA 45 mg OR (95% CrI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Ciężkie zakażenia	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: FIL – filgotyn b, INF – infliksymab, OR – iloraz szans *ang. odds ratio*, OZA – ozanimod, TOF – tofacytynib, UPA – upadacytynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab

Tabela 23 Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń, zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie podtrzymujące (okres obserwacji 40-56 tyg.)

Parametr	Terapia	UPA 30 mg OR (95% CI)	UPA 15 mg OR (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ciężkie zakażenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Terapia	UPA 30 mg OR (95% CI)	UPA 15 mg OR (95% CI)

Skróty: FIL – filgotyn b, INF – infliksymab, OR – iloraz szans ang. odds ratio, OZA – ozanimod, TOF – tofacetynyb, UPA – upadacetynyb, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

Dodatkowo wnioskodawca poinformował o trwającym w populacji docelowej badaniu klinicznym dla upadacetynybu NCT03006068⁴¹. Celem badania jest długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności UPA u chorych z WZJG. Jest to wielośrodkowe badanie z grupą kontrolną (placebo), nierandomizowane, podwójnie zaślepione III fazy, z grupami równoległymi. Badanie rozpoczęto 31.01.2017 r., planowana data zakończenia to 28.08.2024 r. Sponsorem badania jest wnioskodawca – firma AbbVie. Obecnie badanie jest aktywne, ale nie rekrutuje uczestników.

W ramach aktualizacji analiz⁴² wnioskodawca uwzględnił również informację na temat trzech innych badań obecnie rekrutujących chorych. Badanie NCT05496348⁴³ ocenia skuteczność UPA u chorych z WZJG, jest to wielośrodkowe międzynarodowe badanie obserwacyjne, prospektywne. Proces rozpoczął się 20.10.2022 r., natomiast planowane zakończenie przypada na 16.08.2027 r. Celem badania NCT05494606⁴⁴ jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności UPA u chorych z umiarkowanym do silnego WZJG. Jest to wielośrodkowe badanie RWS, obserwacyjne, prospektywne. Badanie rozpoczęto 15.08.2022 r., a planowane zakończenie przypada na 20.08.2027 r. Celem badania NCT05791526⁴⁵ jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności UPA u chorych z WZJG w Japonii. Jest to badanie obserwacyjne, prospektywne. Data rozpoczęcia badania to 19.12.2022 r., data zakończenia 30.11.2025 r. Sponsorem wszystkich badań jest firma AbbVie.

Szczegółowe informacje na temat zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych wnioskodawca zamieścił w rozdziale 8.6 AKL.

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Baza ADRReports 2023

Według bazy ADRReports 2023 do 22.05.2023 r. zgłoszono łącznie 3 648 przypadków działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Rinvoq. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w bazie ADRReports 2023 po zastosowaniu produktu leczniczego Rinvoq były zakażenia (1 023 przypadki), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (977 przypadków) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (608 przypadków).

Baza WHO UMC 2023

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w bazie WHO⁴⁶ po zastosowaniu upadacetynybu były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (10 672 przypadków), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (7 973 przypadków) oraz zaburzenia z kategorii procedur medycznych i chirurgicznych (4 374 przypadków).

⁴¹ A Phase 3 Multicenter, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitin b (ABT-494) in Subjects With Ulcerative Colitis <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03006068>

⁴² aktualizacja wyszukiwania 18.05.2023 r.

⁴³ Early therapeUtic RespOnse and Predictivity of Long-term Effectiveness of Upadacitin b in Ulcerative Colitis (EUROPE)

⁴⁴ Prospective Real World Study Of Upadacitinib in Ulcerative Colitis (PROFUNDUS)

⁴⁵ A Prospective Observational Study for Evaluation of Safety and Effectiveness of Rinvoq in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis; a Japanese Post-Marketing Study

⁴⁶ <https://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 25.05.2023 r.]

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Rinvoq

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenia górnych dróg oddechowych oraz trądzik. Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/10$) to: zapalenie oskrzeli, półpasiec, opryszczka, zapalenie mieszków włosowych, grypa, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, rak skóry nie będący czerniakiem, niedokrwistość, neutropenia, limfopenia, pokrzywka, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, kaszel, ból brzucha, nudności, wysypka, zmęczenie, gorączka, zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększenie masy ciała oraz ból głowy.

Specjalne ostrzeżenia:

- Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych istnieje podwyższone ryzyko działań niepożądanych podczas podawania upadacetynybu w dawce 30 mg raz na dobę. W związku z tym dla tej grupy pacjentów zalecana dawka w przypadku stosowania długotrwałego wynosi 15 mg raz na dobę.

- Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym (...) i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

- Ciężkie zakażenia

Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacetynybu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U pacjentów otrzymujących upadacetynyb zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i posocznicy. W związku ze stosowaniem upadacetynybu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przetyku i kryptokokoza.

- Gruźlica

Upadacetynybu 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 upadacetynybu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.

- Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem Herpes (np. półpasiec).

- Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe u pacjentów otrzymujących upadacetynyb nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacetynybem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem.

- Nowotwory złośliwe

U pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacetynyb, zgłaszano chłoniaka i inne nowotwory złośliwe.

- 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.

- Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego.

- Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniach klinicznych upadacetynybu obserwowano występowanie MACE (poważny niepożądany incydent sercowy (ang. major adverse cardiac event)).

- Lipidy

Leczenie upadacetynybem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL).

- Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE).

- Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących upadacytynib obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości należy odstawić upadacytynib i zastosować odpowiednią terapię.

URPL/EMA/FDA

Na stronie URPL odnaleziono dwa komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia⁴⁷ z dnia 15.03.2023 r. dotyczące zaleceń minimalizacji ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żylną choroby zakrzepowo-zatorowej oraz śmiertelności, związanego ze stosowaniem inhibitorów kinaz janusowych (JAK) – Cibinqo (abrocycytynib), Jyseleca (filgotynib), Olumiant (baricytynib), Rinvoq (upadacytynib) i Xeljanz (tofacytynib). Zalecenia dotyczyły wnioskowanego technologii jednak nie dotyczyły wnioskowanego wskazania. Natomiast w rozdziale „Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa” niniejszych zaleceń wspomniano, że: *Inhibitory JAK: Cibinqo (abrocycytynib), Jyseleca (filgotynib), Olumiant (baricytynib), **Rinvoq (upadacytynib)** i Xeljanz (tofacytynib) są zatwierdzone do leczenia kilku przewlekłych chorób zapalnych [reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), łuszczycowego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, **wrzodziejącego zapalenia jelita grubego**, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego].*

Na stronie EMA⁴⁸ odnaleziono informację na temat ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Rinvoq. Wśród najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Rinvoq u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna najczęstszymi działaniami niepożądanymi (mogącymi wystąpić u więcej niż 3 na 100 osób) były: zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka, zwiększenie aktywności CPK we krwi, niedokrwistość, ból głowy, trądzik, półpasiec, neutropenia, wysypka, zapalenie płuc, hipercholesterolemia, zapalenie oskrzeli, zmęczenie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie mieszków włosowych, opryszczka zwykła i grypa.

Na stronie FDA odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rinvoq⁴⁹. Opisane najczęstsze działania niepożądane obejmowały: infekcje górnych dróg oddechowych, nudności, kaszel i gorączkę.

4.3. Komentarz Agencji

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z refundowanymi komparatorami, tj. INF, WED, TOF, UST, OZA oraz FIL w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy zaprezentowano wyniki

[Redacted content]

⁴⁷ <https://urpl.gov.pl/pl/search/node/Rinvoq> [data dostępu:25.05.2023 r.]

⁴⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq> [data dostępu:25.05.2023 r.]

⁴⁹ <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-rinvoq> [data dostępu:25.05.2023 r.]

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji upadacytynibu w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (PTG-E 2023) rekomenduje się jego stosowanie w tej grupie pacjentów.

Eksperti wskazują, że korzyści z leczenia odniosą osoby młode lub z wielochorobowością. Według Profesora Jarosława Reguły korzyści ze stosowania leku nie odniosą *starsi pacjenci (>65 r.ż.) z chorobami układu sercowo – naczyniowego i/ lub zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych*, co jest zgodne z informacjami zawartymi w ChPL odnośnie do specjalnych ostrzeżeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq. W badaniach klinicznych dla upadacytynibu zaraportowano MACE (poważny niepożądany incydent sercowy (ang. major adverse cardiac event) oraz zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE)).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną 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 było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq (upadacetynib, UPA) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), a dodatkowo opracowano analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję w przypadku populacji po leczeniu biologicznym porównano z: terapiami: wedolizumabem, tofacytynibem, ustekinumabem, ozanimodem oraz filgotynibem. W przypadku populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego dodatkowo (oprócz porównania z ww. komparatorami) przedstawiono porównanie z: terapią infliksymabem.

W związku z tym, że wedolizumab jest obecnie refundowany w leczeniu WZJG zarówno w postaci podania podskórnego (od lipca 2022 r.), jak i w postaci podania dożylnego (od 2018 r.) w analizie przedstawiono wyniki porównania upadacetynibu z wedolizumabem w podziale na postać dożylną i podskórną.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (do 100 r.ż.).

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie użyteczności kosztów wnioskodawcy [redacted]. Zdecydowano się na model niejednorodny (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zależą od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego), ponieważ wg badań włączonych do AKL stwierdzono, że prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie czy nawrotu objawów choroby nie są stałe w czasie.

W modelu przyjęto następujące założenia:

- wykonano osobne modelowanie dla populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego oraz po leczeniu biologicznym;
- w przypadku braku lub utraty odpowiedzi na leczenie chory przechodzi na kolejną linię leczenia (uwzględniono modelowanie z wykorzystaniem 2 linii aktywnego leczenia);
- przyjęto, iż po wykazaniu braku lub utraty odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji oraz komparatora na kolejnej linii stosowane są ściśle określone terapie (chory nie może być leczony terapią, w ramach której utracił odpowiedź na leczenie w dowolnym momencie w przeszłości);

- w przypadku wykazania nieskuteczności wszystkich uwzględnionych w modelu linii leczenia stosowanych w programie lekowym chory trafia na leczenie standardowe (stosowane są aminosalicylany, kortykosteroidy oraz immunosupresanty).

Horyzont czasowy w modelu podzielono na 4-tygodniowe cykle (nie uwzględniono korekty połowy cyklu).

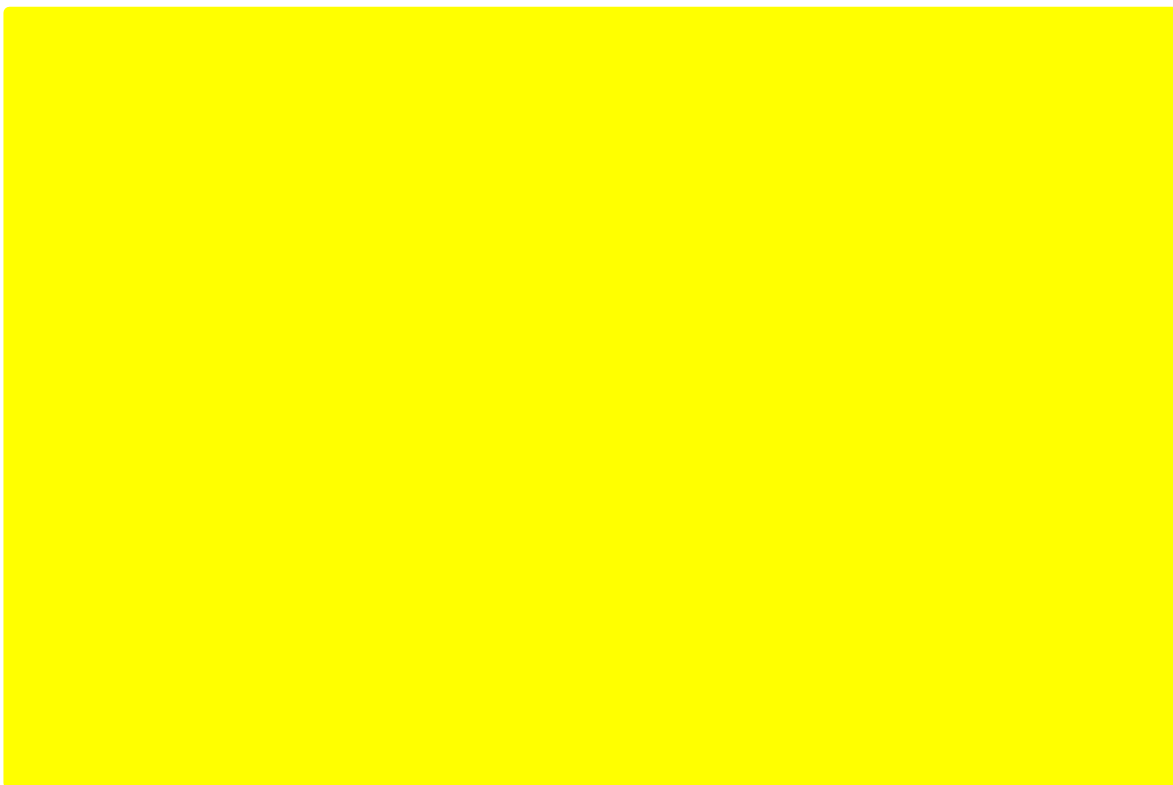
W modelu uwzględniono stany zdrowotne (

);

- remisja (REM) - ;
- odpowiedź na leczenie (ODP) - ;
- aktywna postać WZJG (AKT) - ;
- operacja (OPE);
- remisja pooperacyjna (PO_REM);
- powikłania pooperacyjne (PO_POW);
- zgon (ZGON).

Poniżej przedstawiono schematy modelu wnioskodawcy.

Rycina 1.



Rysunek 2.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu CUA zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Modelowane w CUA skuteczności poszczególnych terapii wnioskodawca oparł przede wszystkim na wynikach

-
-

Tabela 24. Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oraz remisji uwzględnione w modelu wnioskodawcy

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 25. Prawdopodobieństwa działań niepożądanych uwzględnione w modelu wnioskodawcy

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

Pozostałe dane wejściowe oraz parametry kliniczne przyjęte w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Dane wejściowe oraz parametry kliniczne przyjęte w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	
Tygodni w roku	52	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu w modelu (tygodnie)	4	n/d	n/d	
Horyzont czasowy (lata)	100	alter	5	Założenie
		alter	10	
		alter	20	
Prawdopodobieństwo roczne poddania chorych pierwszej operacji	0,47%	alter	1,03%	Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie danych z badania <i>Misra 2016</i> (źródło danych uwzględnione w analizie podstawowej w ramach opracowania <i>NICE Ustekinumab</i>) Wartość alter 1: wartość oszacowana na podstawie danych z badania <i>Solberg 2009</i> Wartość alter 2: wartość oszacowana na podstawie danych z badania <i>Chhaya 2015</i>
		alter	0,59%	
Wiek wejścia do modelu - populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego (lata)		alter	40,68	
Wiek wejścia do modelu - populacja po leczeniu biologicznym (lata)		alter	40,68	Wartości alter: wartości oszacowane na podstawie wyników badania <i>U-ACCOMPLISH [Vermeire 2021]</i> ; w związku z brakiem odpowiednich danych wartości parametrów przyjęto na takim samym poziomie dla obu analizowanych populacji
Odsetek mężczyzn - populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego		alter	62,3%	Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Źródło danych dla parametrów demograficznych modelu"
Odsetek chorych z powikłaniami po operacji	33,50%	min	32,00%	Analiza podstawowa: średni odsetek z wartości oszacowanych dla grup operacji planowanych i nieplanowanych Wartość min: odsetek oszacowany dla operacji planowanych Wartość max: odsetek oszacowany dla operacji nieplanowanych
		max	35,00%	
Prawdopodobieństwo roczne przejścia chorych ze stanu remisji pooperacyjnej do stanu powikłań po operacji	5,67%	min	1,85%	Analiza podstawowa: średni ważony odsetek chorych wyznaczony na podstawie danych z publikacji <i>Segal 2018, Gonzalez 2014, Ferrante 2008, Suzuki 2012</i> Wartość min: minimalny odsetek chorych z uwzględnionych publikacji Wartość max: maksymalny odsetek chorych z uwzględnionych publikacji
		max	9,04%	

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniące oceniane technologie:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- koszty zależne od stanu zdrowia;
- koszty operacji;

- koszty leczenia działań niepożądanych.

Jako nieróżniące wnioskodawca uznał koszty kwalifikacji do programu lekowego ze względu na fakt, iż modelowani chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym.

W analizie założono finansowanie produktu leczniczego Rinvoq w istniejącej grupie limitowej w ramach programu lekowego co oznacza wydawanie go świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Tabela 27. Koszty produktu leczniczego Rinvoq

Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania,

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Rinvoq zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni. Upadacytynib należy odstawić u każdego pacjenta, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16. Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta.

Dawkowanie komparatorów uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Dawkowanie komparatorów przyjęte w modelu wnioskodawcy

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
INF	ChPL Remsima	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.	dożylna

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania												
WED	ChPL Entyvio	<p>Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego dożylnie obejmuje dawkę 300 mg podawaną w infuzji dożylnej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy przerwać leczenie. U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.</p> <p>Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnie jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tygodnie.</p>	dożylna/ podskórna												
TOF	ChPL Xeljanz	<p>Zalecana dawka to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym.</p> <p>U pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych.</p> <p>Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg tofacytynibu podawane doustnie dwa razy na dobę.</p> <p>U pacjentów z WZJG, którzy nie są narażeni na zwiększone ryzyko żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), można rozważyć stosowanie tofacytyn bu w dawce 10 mg doustnie dwa razy na dobę, jeżeli wystąpi u nich zmniejszenie odpowiedzi na leczenie tofacytyn bem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i nie zareagują na alternatywne opcje leczenia WZJG, na przykład na leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (inhibitorami TNF). Tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym należy stosować przez możliwie najkrótszy okres.</p>	doustna												
UST	ChPL Stelara	<p>Leczenie produktem leczniczym STELARA rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylnej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg zgodnie z poniższą tabelą:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta w czasie podania</th> <th>Zalecana dawka*</th> <th>Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 55 kg</td> <td>260 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>> 55 kg do ≤ 85 kg</td> <td>390 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 85 kg</td> <td>520 mg</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego STELARA 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylnej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.</p> <p>Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni.</p> <p>Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożylnej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.</p>	Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka*	Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg	≤ 55 kg	260 mg	2	> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3	> 85 kg	520 mg	4	dożylna/ podskórna
Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka*	Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg													
≤ 55 kg	260 mg	2													
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3													
> 85 kg	520 mg	4													
OZA	ChPL Zeposia	<p>Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę.</p> <p>Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., który zaprezentowano poniżej w tabeli. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, jednorazowa dawka dobowo to 0,92 mg, począwszy od dnia 8.</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Dni 1. – 4.</td> <td>0,23 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dni 5. – 7.</td> <td>0,46 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8. i później</td> <td>0,92 mg raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table>	Dni 1. – 4.	0,23 mg raz na dobę	Dni 5. – 7.	0,46 mg raz na dobę	Dzień 8. i później	0,92 mg raz na dobę	doustna						
Dni 1. – 4.	0,23 mg raz na dobę														
Dni 5. – 7.	0,46 mg raz na dobę														
Dzień 8. i później	0,92 mg raz na dobę														

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
FIL	ChPL Jyseleca	Zalecana dawka filgotynibu w ramach leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego to 200 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazują odpowiedniej korzyści terapeutycznej w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia, w ramach dodatkowego łagodzenia objawów filgotynib można podawać w dawce 200 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni leczenia indukującego. Leczenie filgotynibem należy przerwać u pacjentów, którzy nie wykazują żadnej korzyści terapeutycznej po 22 tygodniach leczenia.	doustna

Skróty: FIL – filgotynib, INF – infl ksymb, OZA – ozanimod, TOF – tofacytynib, UPA – upadacytynib, UST – ustekinumab, WED - wedolizumab

W analizie wnioskodawca uwzględnił również konieczność przyjęcia dodatkowych dawek poszczególnych leków w fazie wydłużonej indukcji (w przypadku braku odpowiedzi na terapię indukcyjną) oraz możliwość intensyfikacji dawki wg ChPL. Szczegółowo schematy dawkowania poszczególnych komparatorów opisano w rozdz. 8.1.2. AE wnioskodawcy.

Koszt komparatorów

W ramach leczenia standardowego uwzględniono: aminosalicylany, kortykosteroidy oraz immunosupresanty zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu UNIFI (publikacja Sands 2019).

Ceny poszczególnych leków w przeliczeniu na 1 mg oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. (koszt leczenia standardowego oraz filgotynibu), danych refundacyjnych NFZ (infliksymab, wedolizumab, ozanimod) oraz danych z odnalezionych przez wnioskodawcę przetargów (tofacytynib i ustekinumab). Na podstawie ww. cen oraz przyjętego dawkowania wyznaczono koszty leków w całej fazie indukcji oraz roczny koszt leczenia podtrzymującego, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Koszty poszczególnych terapii uwzględnionych w modelu

Terapia	Koszt leku w fazie indukcji (PLN)	Koszt leku w fazie wydłużonej indukcji (PLN)	Koszt roczny leku w fazie podtrzymującej - dawka standardowa (PLN)	Koszt roczny leku w fazie podtrzymującej - dawka eskalująca (PLN)
INF *	3 069,93	n/d	7 163,16	14 326,32
WED i.v.	14 656,54	4 885,51	34 198,59	63 511,67
WED s.c.			31 755,84	
TOF	12 247,20	12 247,20	24 697,76	79 606,80
UST (przed leczeniem biologicznym)	28 330,15	7 467,60	37 337,98	52 273,17
UST (po leczeniu biologicznym)	28 320,84			
OZA	4 459,19	n/d	25 759,95	n/d
FIL	7 144,20	8 573,04	37 149,84	n/d
Leczenie standardowe (perspektywa NFZ)	163,21	n/d	1 060,86	
Leczenie standardowe (perspektywa wspólna)	204,36	n/d	1 328,34	

* wnioskodawca nie podał wartości średniej masy ciała chorych jaką przyjęto do obliczenia kosztów infl ksymbu (przyjęta w modelu średnia masa ciała dla populacji bez poprzedniego leczenia biologicznego to 73,09 kg, a dla populacji po leczeniu biologicznym – 72,27 kg)

Skróty: FIL – filgotynib, INF – infl ksymb, OZA – ozanimod, TOF – tofacytynib, UPA – upadacytynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab, i.v. – podanie dożylnie, s.c. – podanie podskórne,

Koszty podania leków i monitorowania PL

W przypadku leków podawanych doustnie założono zerowy koszt podania leku. Również w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnie przyjęto, że podanie można wykonywać samodzielnie lub może je wykonywać opiekun po uzyskaniu przeszkolenia.

Przyjęte koszty podania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Koszty podania leków przyjęte w modelu wnioskodawcy

Terapia	Koszt podania leku w fazie indukcji (PLN)	Koszt podania leku w fazie wydłużonej indukcji (PLN)	Koszt roczny podania leku w fazie podtrzymującej - dawka standardowa (PLN)	Koszt roczny podania leku w fazie podtrzymującej - dawka eskalująca (PLN)
UPA	0,00	0,00	0,00	0,00
INF	1 460,16	n/d	3 407,04	3 407,04
WED i.v.	1 460,16	486,72	3 407,04	6 327,36
WED s.c.			0,00	0,00
TOF	0,00	0,00	0,00	0,00
UST	486,72	0,00	0,00	0,00
OZA	0,00	n/d	0,00	n/d
FIL	0,00	0,00	0,00	n/d
Leczenie standardowe	0,00	n/d	0,00	

Skróty: FIL – filgotynib, INF – infl ksymbab, OZA – ozanimod, TOF – tofacytynib, UPA – upadacetynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab, i.v. – podanie dożylnie, s.c. – podanie podskórne

Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym przyjęto na podstawie ryczaftu za diagnostykę w Programie lekowym B.55, który w 1. roku terapii wynosi 1 882,26 zł natomiast w 2. i kolejnym roku terapii - 1 095,26 zł.

Koszty stanów zdrowia

Częstość badań oraz hospitalizacji chorych na WZJG w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto na podstawie danych z publikacji Tsai 2008.

Koszty hospitalizacji, wizyt konsultacyjnych, badania krwi oraz endoskopii przyjęto zgodnie z wycenami świadczeń specjalistycznych. Koszt badań w poszczególnych stanach zdrowia w przeliczeniu na rok oraz na cykl w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Koszt badań w poszczególnych stanach zdrowia przyjęte w modelu wnioskodawcy

Koszt	Remisja	Odpowiedź na leczenie	Aktywna postać WZJG	Remisja pooperacyjna	Powikłania pooperacyjne
roczny	310,30	666,98	2 843,38	825,88	15 880,29
w cyklu	23,87	51,31	218,72	63,53	1 221,56

Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia następujących działań niepożądanych (na podstawie analizy NICE Ustekinumab 2020⁵⁰): posocznicy, zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych oraz zapalenia dróg oddechowych/oskrzeli. Wycenę kosztów leczenia przypisano wg kosztów najbardziej odpowiedniej grupy JGP. W analizie podstawowej przyjęto średnią z wycen kosztów leczenia wymienionych infekcji, natomiast wartości alternatywne testowane w ramach analizy wrażliwości przyjęto jako minimalną i maksymalną wycenę kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych.

Wartości średnich wycen przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Koszt leczenia działań niepożądanych (PLN)	3 534,38	min	1 417,00	Zarządzenie leczenie szpitalne
		max	9 359,00	

⁵⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/documents/committee-papers-3>

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oraz wagi do oszacowania średnich przyjęto na podstawie opracowania dla brytyjskiej agencji NICE Ustekinumab 2023. Skorzystano tam z danych zawartych w publikacjach Woehl 2008 i Arseneau 2006. Dodatkowo na podstawie publikacji Stevenson 2016 przyjęto obniżkę użyteczności chorych z ciężkim zakażeniem.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności (z badań Swinburn 2012 oraz Punekar 2010 odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego) w stanach remisji, odpowiedzi na leczenie, aktywnej postaci WZJG, remisji pooperacyjnej oraz powikłań pooperacyjnych (uwzględniano zmianę wszystkich tych parametrów jednocześnie).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy

Stan modelu	Analiza podstawowa: Woehl 2008 i Arseneau 2006	Swinburn 2012*	Punekar 2010**
REM	0,870	0,910	0,880
ODP	0,760	0,800	0,650
AKT	0,410	0,565	0,420
PO_REM	0,716	0,590	0,600
PO_POW	0,340	0,340	0,420

* W przypadku stanu odpowiedzi na leczenie przyjęto wartość dla łagodnej postaci choroby, w przypadku stanu aktywnej postaci WZJG średnią wartość wyznaczoną dla umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby, w przypadku stanu remisji pooperacyjnej wartość dla chorych po operacji; w przypadku stanu powikłań pooperacyjnych przyjęto wartość na poziomie założonym w analizie podstawowej

** W przypadku stanu odpowiedzi na leczenie założono średnią wartość przyjętą dla stanów remisji oraz aktywnej postaci WZJG

Skróty: AKT - aktywna postać WZJG, ODP - odpowiedź na leczenie, REM – remisja, PO_POW - powikłania pooperacyjne, PO_REM - remisja pooperacyjna

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej (zestawienie kosztów konsekwencji)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: FIL – filgotynib, INF – infl ksymb, OZA – ozanimod, TOF – tofacytynib, UPA – upadacynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab, i.v. – podanie dożylnie, s.c. – podanie podskórne



Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej CUA (wariant z RSS)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: FIL – filgotynib, INF – infl ksymb, OZA – ozanimod, TOF – tofacytynib, UPA – upadacynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab, i.v. – podanie dożylnie, s.c. – podanie podskórne



Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej CUA (wariant bez RSS)

Technologia	QALY	Koszt inkrementalny vs UPA (PLN)		ICUR vs UPA (PLN/QALY)	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
[Redacted]					
UPA bez RSS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
INF	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
WED i.v.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
WED s.c.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
TOF	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
UST	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
OZA	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
FIL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
UPA bez RSS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
WED i.v.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
WED s.c.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
TOF	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
UST	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
OZA	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
FIL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: FIL – filgotynib, INF – inflixymab, OZA – ozanimod, TOF – tofacetynib, UPA – upadacetynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab, i.v. – podanie dożylnie, s.c. – podanie podskórne

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto leku dla analizy CUA, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Tabela 37. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe produktu Rinvoq

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

⁵¹ 175 926 zł/QALY

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: FIL – filgotynib, INF – infl ksymbab, OZA – ozanimod, TOF – tofacytynib, UPA – upadacytynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab, i.v. – podanie dożylnie, s.c. – podanie podskórne

W związku z tym, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. W związku z tym oszacowano urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania ([REDACTED]).

Tabela 38. Ceny upadacytynibu wg art. 13, ust. 3, ustawy o refundacji

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 41 alternatywnych scenariuszy analizy (szczegółowe wyniki

przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 17.5). Testowano następujące parametry (zakres ich zmienności przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA oraz w rozdz. 9 AE wnioskodawcy):

[Redacted text block containing multiple lines of information, likely a list of parameters and their variability ranges, all obscured by yellow bars.]

Analiza jednokierunkowa

Dla większości porównań spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miało:

[Redacted text block containing information about the most influential parameters, all obscured by yellow bars.]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości co uzasadnił następująco: „Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że kluczowy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej wykazano w przypadku scenariuszy, w ramach którego testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie (parametry uwzględnione w modelowaniu skuteczności czy zestaw użyteczności uwzględnionych w modelu). W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie), odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.”

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	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	Analizowaną interwencję porównano z terapiami: infliksymabem, wedolizumabem, tofacytyn bem, ustekinumabem, ozanimodem oraz filgotynibem
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ze względu na brak bezpośrednich porównań skuteczności wnioskowanej terapii z wybranymi komparatorami, [redacted]
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto dożywotni (do 100 r.ż.) horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił analizę deterministyczną, natomiast nie zdecydował się na przeprowadzenie analizy probabilistycznej ze względu na złożoność modelu AE (szczegółowe uzasadnienie wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 5.2.3). W opinii analityków Agencji nie jest to wystarczające uzasadnienie dla braku analizy probabilistycznej.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 14)

1. W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). 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.
2. W niniejszej analizie ograniczono się do modelowania 2 linii leczenia w programie lekowym – modelowane są 2 linie aktywnego leczenia w programie lekowym zarówno w przypadku populacji bez poprzedniego leczenia biologicznego, jak i populacji po leczeniu biologicznym.

W ramach analizy podstawowej przyjęto, iż po wykazaniu braku lub utraty odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji oraz komparatora na kolejnej linii stosowane są ściśle określone terapie. Biorąc pod uwagę prognozowane w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia udziały poszczególnych technologii, przyjęto, że w ramach II linii leczenia w programie najczęściej

stosowaną technologią będzie wedolizumab (w postaci podskórnej w fazie leczenia podtrzymującego). W przypadku komparatora w postaci wedolizumabu jako technologię modelowaną na II linii przyjęto ustekinumab. Biorąc pod uwagę wyżej opisane założenia w ramach analizy podstawowej porównywane są następujące ścieżki leczenia: UPA->WED vs INF->WED (tylko w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego), UPA->WED vs WED->UST, UPA->WED vs TOF->WED, UPA->WED vs UST->WED, UPA->WED vs OZA->WED, a także UPA->WED vs FIL->WED. W modelu uwzględniono dodatkową funkcjonalność – możliwość wyboru dowolnych terapii stosowanych na II linii leczenia, którą to funkcjonalność testowano w analizie scenariuszy.

3. W ramach Analizy klinicznej, której wyniki uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej, wśród analizowanych punktów końcowych znalazła się odpowiedź kliniczna, która stanowi kryterium kontynuacji leczenia w programie lekowym i zgodnie z zapisami programu lekowego definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 7.2)

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 13 AE wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami, a także zmianę poszczególnych danych wejściowych na wartości zerowe.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie odnalazł opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 1 analizę ekonomiczną (brytyjskiej agencji NICE) dotyczącą oceny opłacalności stosowania upadacetynybu we wnioskowanej populacji.

Podobnie jak w niniejszej analizie, w modelu NICE uwzględniono zarówno fazę leczenia indukcyjnego, jak i leczenia podtrzymującego, a także podział na dwie subpopulacje: bez uprzedniego leczenia biologicznego oraz po niepowodzeniu leczenia biologicznego. W subpopulacji bez uprzedniego leczenia biologicznego upadacetynyb porównano z adalimumabem, adalimumabem biopodobnym, golimumabem, infliksymabem, infliksymabem biopodobnym, tofacytynibem, ustekinumabem oraz wedolizumabem, natomiast w subpopulacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego z adalimumabem, adalimumabem biopodobnym, tofacytynibem, ustekinumabem oraz wedolizumabem. Dostępne wyniki zdrowotne i koszty związane z technologią wnioskowaną (część danych została utajniona) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Wyniki analizy użyteczności kosztowej (NICE Rinvoq 2023)

Komparator	ICUR [PLN]*			
	Populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego		Populacja po niepowodzeniu leczenia biologicznego	
	UPA 15 mg	UPA 30 mg	UPA 15 mg	UPA 30 mg
adalimumab biopodobny	dominacja	77 471,13	3 949,59	69 338,40
adalimumab	dominacja	73 978,26	dominacja	66 214,02
golimumab	dominacja	77 998,61	n/d	n/d
infliksymab biopodobny	dominacja	53 560,80	n/d	n/d
infliksymab	dominacja	45 900,36	n/d	n/d
tofacytynib	dominacja	57 261,27	dominacja	45 210,09
ustekinumab	dominacja	43 803,60	dominacja	43 108,14
wedolizumab S.C.	dominacja	35 281,62	dominacja	42 641,04
wedolizumab I.V.	dominacja	1 250,79	dominacja	29 261,22

*obliczenia wnioskodawcy wg kursu 1 GBP=5,19 PLN

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający, nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji postanowili oszacować wyniki analizy CUA przyjmując aktualne ceny komparatorów uwzględniające instrumenty dzielenia ryzyka. W związku z tym wystąpiono do NFZ o informacje dotyczące realnych cen poszczególnych leków refundowanych w ramach programu lekowego B.55 (tofacytynibu, wedolizumabu, ustekinumabu, ozanimodu i filgotynibu). Do dnia zakończenia prac nad AWA, tj. do 1.06.2023 r., nie otrzymano odpowiedzi na pismo.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczenia własne analityków Agencji uwzględniające ceny komparatorów oszacowane na podstawie sprawozdań NFZ za 2022 rok (w porównaniu z wariantem podstawowym analizy wnioskodawcy). W obliczeniach nie uwzględniono filgotynibu oraz ozanimodu, ponieważ leki te zostały objęte refundacją w PL B.55 od maja 2023 roku.

Tabela 41. Obliczenia własne AOTMiT (analiza CUA)

Technologia	Cena za 1 mg leku wg danych NFZ [PLN]	ICUR vs UPA (PLN/QALY) wariant podstawowy wnioskodawcy		ICUR vs UPA (PLN/QALY) obliczenia własne AOTMiT wg cen NFZ	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego					

Technologia	Cena za 1 mg leku wg danych NFZ [PLN]	ICUR vs UPA (PLN/QALY) wariant podstawowy wnioskodawcy		ICUR vs UPA (PLN/QALY) obliczenia własne AOTMiT wg cen NFZ	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja po leczeniu biologicznym					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: INF – infliksymab, TOF – tofacytynib, UPA – upadacetynib, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab, i.v. – podanie dożylnie, s.c. – podanie podskórne

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów oraz analizę użyteczności kosztów, w której stosowanie w ramach programu lekowego produktu Rinvoq (upadacetynibu) porównano z: terapiami: infliksymabem, wedolizumabem, tofacytynibem, ustekinumabem, ozanimodem oraz filgotynibem w populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Analizę przeprowadzono w podziale na populację chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego oraz po leczeniu biologicznym.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rinvoq® (upadacytynib) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od września 2023 roku do końca sierpnia 2025 roku)

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w scenariuszu nowym, w pierwszej kolejności oszacowano oddzielnie dla każdego z 8 kwartałów horyzontu czasowego analizy jako sumę dwóch liczb chorych:

- rozpoczynających nową linię leczenia w Programie lekowym B.55 od UPA – iloczyn udziałów osiągniętych przez UPA w populacji rozpoczynających leczenie w PL B.55 w scenariuszu nowym oraz liczby chorych rozpoczynających nową linię leczenia w Programie lekowym B.55;

- kontynuujących terapię w programie – liczba chorych, którzy w danym kwartale kontynuują leczenie UPA rozpoczęte w którymkolwiek z poprzednich kwartałów horyzontu czasowego.

Charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami proponowanego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu Rinvoq w programie lekowym (PL) leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Scenariusz nowy zakłada wprowadzeniu refundacji leku Rinvoq w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” i finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej 1244.0, Upadacytynib

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią chorzy z rozpoznaniem wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) spełniający kryteria do leczenia upadacytynibem w ramach programu lekowego B.55, tj.: chorzy z WZJG o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub

- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w scenariuszu nowym, w pierwszej kolejności oszacowano oddzielnie dla każdego z 8 kwartałów horyzontu czasowego analizy jako sumę 2 liczb chorych:

- rozpoczynających nową linię leczenia w Programie lekowym B.55 od UPA – iloczyn udziałów osiągniętych przez UPA w populacji rozpoczynających leczenie w PL B.55 w scenariuszu nowym oraz liczby chorych rozpoczynających nową linię leczenia w Programie lekowym B.55;
- kontynuujących terapię w programie – liczba chorych, którzy w danym kwartale kontynuują leczenie UPA rozpoczęte w którymkolwiek z poprzednich kwartałów horyzontu czasowego.

Populację chorych leczonych w PL B.55 oszacowano w oparciu o dane ze Statystyk NFZ za lata 2017–2021 oraz Sprawozdania NFZ. Wyznaczono półroczną (a także roczną) prognozę przyrostu liczby dorosłych chorych w PL B.55. W wariantach minimalnym oraz maksymalnym prognozę wykonano na podstawie danych obejmujących okres od II połowy 2020 r. do II połowy 2022 r. (uwzględniono dane od II połowy 2020 r., tj. od objęcia refundacją tofacytynibu), przy czym wartości przyjęte dla 2022 r. różnią się pomiędzy wariantami (ze względu na estymację wykonywaną na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ). Wariant prawdopodobny obliczono jako średnią wartości z wariantu minimalnego i maksymalnego.

Udziały w rynku

Na podstawie danych ze *Statystyk NFZ* za lata 2019-2021 oszacowano, że w ramach rocznej populacji pacjentów leczonych w PL B.55 nową linię leczenia rozpoczyna średnio ok. 67,1% chorych. Wartość tę przyjęto do analizy jako odsetek chorych rozpoczynających nową linię leczenia w rocznej populacji leczonej w PL B.55. Przyjęto przy tym, że populacja chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.55 obejmuje nowych chorych (I linia leczenia) oraz chorych zmieniających terapię (II linia leczenia i kolejne).

Ponadto oszacowano stosunek udziałów UST do udziałów WED (0,53:1) oraz stosunek udziałów TOF do udziałów WED (0,12:1) w populacji dorosłych chorych rozpoczynających leczenie nową substancją w *Programie lekowym B.55*.

Następnie na podstawie danych ze *Sprawozdań NFZ* oszacowano udziały INF w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.55 w II połowie 2022 r. na poziomie 33,4% i przyjęto je jako udziały w horyzoncie czasowym niniejszej analizy zarówno w scenariuszu istniejącym oraz nowym. Założono, że INF jako technologia starszej generacji w porównaniu do pozostałych substancji refundowanych w *Programie lekowym B.55* nie będzie konkurowała o udziały z UPA.

W przypadku substancji refundowanych w PL B.55 od maja 2023 r. (OZA i FIL) przyjęto, że w scenariuszu istniejącym powiększą one do 5 grono technologii nowej generacji dostępnych w programie (WED, TOF, UST, OZA, FIL), a zatem osiągną po 1/5 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków nowej generacji (tj. po ok. 13,3%).

Biorąc pod uwagę powyższe założenia, wyznaczono udziały WED, TOF i UST w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.55 w scenariuszu istniejącym wynoszące odpowiednio 24,2%, 2,9%, 12,9%.

W scenariuszu nowym założono, że UPA jako szósta technologia nowej generacji refundowana w *Programie lekowym B.55* osiągnie 1/6 udziałów w populacji pacjentów rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków nowej generacji (WED, TOF, UST, OZA, FIL lub UPA), tj. 11,1%, przy czym udziały UPA będą rosły stopniowo w ramach krzywej wejścia (zgodnie z założeniami analizy podstawowej stabilizacja udziałów nastąpi w 4. kwartale horyzontu czasowego). W analizie założono także, iż w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.55 UPA będzie przejmować udziały proporcjonalnie od wszystkich leków nowszej generacji refundowanych w programie (WED, TOF, UST, OZA i FIL).

Tabela 42. Udziały w rynku

Substancja	Udziały w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.55 w scenariuszu istniejącym	Udziały w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.55 w scenariuszu nowym
INF	33,4%	33,4%
WED	24,2%	20,2%
TOF	2,9%	2,4%
UST	12,9%	10,7%
OZA	13,3%	11,1%
FIL	13,3%	11,1%
UPA	0,0%	11,1%

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;

Poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej (rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania oraz AE Wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Obecnie upadacetynib (Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg, GTIN: 08054083020334) jest finansowany ze środków publicznych w innych wskazaniach niż wnioskowane, tj. w ramach programów lekowych: B.33, B.35, B.36, B.124.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				

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	Wnioskodawca wyznaczając liczebność populacji docelowej oparł się na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55, Statystyki NFZ za lata 2019-2021 dotyczące liczby pacjentów rozpoczynających nową linię leczenia w programie B.55 oraz Sprawozdania NFZ dotyczące udziału poszczególnych leków finansowanych w ramach B.55. W stanowiskach eksperckich otrzymanych przez Agencję nie przedstawiono bezpośredniego oszacowania liczby pacjentów, którzy będą stosować upadacetynib po objęciu go refundacją – szczegóły rozdz. 3.3). Natomiast biorąc pod uwagę oszacowania jednego z ekspertów dotyczące udziałów poszczególnych leków finansowanych w ramach B.55 aktualnie i w przypadku objęcia refundacją upadacetynibu, oszacowania wnioskodawcy wydają się być wiarygodne.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2023 roku do końca sierpnia 2025 roku. Według wnioskodawcy finansowanie upadacetynibu w ramach programu lekowego B.55 w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. W związku z tym wnioskodawca założył, że stabilizacja rynku powinna nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.
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	W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1244.0, Upadacetynib. Koszt podania i monitorowania opisano w rozdz. 5.1.2 AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął założenie, że udziały upadacetynibu w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.55 wyniosą 11,1%. Otrzymane przez Agencję stanowisko eksperckie sugeruje nieco niższe możliwe udziały upadacetynibu. Według stanowiska eksperckiego po objęciu refundacją upadacetynibu udziały INF, WED, UST, TOF finansowanych w ramach PL B.55 wyniosą od 84% do 91%, a dodatkowo 7-11% udziałów łącznie mogą przejść finansowane od 1 maja 2023 r. ozanimod i filgotynib (ekspert nie oszacował wprost udziałów w rynku upadacetynibu w przypadku jego objęcia refundacją).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności pacjentów spełniających kryteria włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku. Natomiast dane dotyczące liczby pacjentów leczonych INF, WED, UST, TOF w ramach programu lekowego B.55, są zbieżne z danymi, które posłużyły wnioskodawcy do oszacowania liczebności wnioskowanej populacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Określona we wniosku roczna wielkość dostaw w pierwszym i drugim roku refundacji jest wystarczająca do pokrycia zapotrzebowania na lek oszacowanego przez wnioskodawcę w wariantcie minimalnym oraz w wariantcie podstawowym BIA. Nie jest jednak wystarczająca by pokryć oszacowane zapotrzebowanie w wariantcie maksymalnym analizy.
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	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 6)

1. W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną uwzględniono dane ze Statystyk NFZ za lata 2017-2021 oraz Sprawozdań NFZ za 2022 r. Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączenia 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. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.
2. W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Rinvoq zawierające 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu po 15 mg upadacetynibu (lek aktualnie stanowiący podstawę limitu w grupie).
3. Dodatkowo przyjęto, że rok trwa dokładnie 52 tygodnie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Należy zwrócić uwagę, że ozanimod i filgotynib refundowane są w ramach programu lekowego B.55 od 1 maja br., w związku z czym brak jest informacji na temat ich rzeczywistego kosztu dla NFZ.
2. W analizie wrażliwości nie testowano możliwej zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 1244.0, Upadacetynib po objęciu refundacją w ramach programu B.55 wszystkich trzech wnioskowanych prezentacji leku Rinvoq (aktualnie w ramach tej grupy limitowej finansowany jest we wskazaniach innych niż wnioskowane jedynie lek Rinvoq, tabl. o przedl. uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., GTIN: 08054083020334

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych (min/max oszacowania populacji, patrz: Tabela 43 rozdz. 6.2).

Pozostałe parametry przetestowane w analizie wrażliwości to:

Wartości testowanych parametrów analizy wrażliwości oraz scenariusze wraz z ich szczegółowym zakresem i uzasadnieniem przedstawiono w Rozdziale 3 BIA wnioskodawcy oraz w AE wnioskodawcy (jeśli dotyczyły jedynie aspektów modelowania ekonomicznego, które mają wpływ na wyniki niniejszej analizy).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy jednak zaznaczyć, że choć oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością, to z uwagi na brak alternatywnych, wiarygodnych danych analitycy odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych dotyczących populacji. Ponadto ze względu na brak danych NFZ dotyczących efektywnych cen poszczególnych produktów leczniczych refundowanych aktualnie w ramach programu lekowego B.55 (patrz rozdz. 5.3.4), niemożliwe było wykonanie obliczeń własnych w tym zakresie.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczenia własne analityków Agencji uwzględniające średnie ceny komparatorów oszacowane na podstawie sprawozdań NFZ za 2022 rok. W obliczeniach nie uwzględniono filgotynibu oraz ozanimodu, ponieważ leki te zostały objęte refundacją w ramach PL B.55 od maja 2023 roku.

Wyniki obliczeń własnych wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu upadacytynibu we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 46. Obliczenia własne AOTMiT – wariant z RSS, perspektywa NFZ

Wariant analizy	Perspektywa NFZ (z RSS)	
	Koszty inkrementalne (mln PLN)	
	I rok	II rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy	■	■
Obliczenia własne Agencji alternatywne ceny komparatorów: INF, UST, WED, TOF (na podstawie sprawozdań NFZ za 2022 rok)	■	■

Skróty: INF – infliksymab, TOF – tofacytyn b, UPA – upadacytyn b, UST – ustekinumab, WED – wedolizumab,

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu upadacytynibu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Ograniczeniem analizy jest pewna niepewność związana z oszacowaniem populacji, a także brak informacji na temat rzeczywistego kosztu dla NFZ dwóch spośród sześciu komparatorów, tj. ozanimodu i filgotynibu, które refundowane są w ramach programu lekowego B.55 od 1 maja br.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti nie zgłosili uwag. Profesor Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii napisał, że kryteria kwalifikacji zostały niedawno przedyskutowane z przedstawicielami MZ.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynib) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) 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 26.05.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Rinvoq, upadacitinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Rinvoq we wnioskowanym wskazaniu. Jedna z nich (SMC 2022) była pozytywna, trzy były pozytywne, ale ograniczone warunkami populacyjnymi lub finansowymi (HAS 2023, NICE 2023, PBAC 2022), natomiast agencja niemiecka (G-BA 2023) oraz irlandzka (NCPE 2022) wydały jedynie oceny korzyści stosowania ww. leku.

Większość pozytywnych rekomendacji zalecała stosowanie upadacetynibu u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub biologiczne była niewystarczająca lub wystąpił brak tolerancji na to leczenie. Agencje brytyjska (NICE 2023) i australijska (PBAC 2022) uwarunkowały ponadto pozytywne rekomendacje obniżeniem ceny leku, a rekomendacja francuska (HAS 2023) zaleca stosowanie upadacetynibu jedynie w przypadku chorych leczonych wcześniej co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i wedolizumabem.

W opinii większości odnalezionych rekomendacji upadacetynib w leczeniu WZJG oferuje wyższą skuteczność niż obecnie stosowane leczenie konwencjonalne oraz co najmniej porównywalne efekty skuteczności co obecnie stosowane terapie celowane (adalimumab, golimumab, infliksymab, tofacetynib, ustekinumab i wedolizumab) jednocześnie zaznaczając brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowany lek z komparatorami innymi niż leczenie konwencjonalne. Autorzy rekomendacji NICE 2023 podkreślili ponadto wygodny sposób przyjmowania leku (doustnie) oraz zaakceptowali brak filgotynibu i ozanimodu w gronie komparatorów ze względu na krótki czas ich stosowania w brytyjskiej praktyce klinicznej.

Agencja niemiecka G-BA oceniła przedstawione przez wnioskodawcę porównanie pośrednie jako nieodpowiednie do wykazania dodatkowej korzyści klinicznej upadacetynibu w porównaniu do wybranych komparatorów, natomiast agencja irlandzka NCPE zaleciła wykonanie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności leku w porównaniu z obecnym standardem leczenia. Na stronie NCPE odnaleziono jednak informację, że po negocjacjach handlowych z wnioskodawcą refundacja upadacetynibu we wnioskowanym wskazaniu została w Irlandii zatwierdzona.

Produkt ten nie został oceniony przez walijską agencję AWMSG, ponieważ lek podlega ocenie przez NICE.

Szczegóły poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Rinvoq

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Upadacetynyb jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> z niewystarczającą odpowiedzią lub utratą odpowiedzi na leczenie standardowe lub biologiczne; pod warunkiem dostarczenia leku przez firmę w obniżonej cenie, zgodnie z uzgodnionymi warunkami. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że upadacetynyb jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Nie ma bezpośrednich dowodów porównujących upadacetynyb z leczeniem oferowanym po leczeniu konwencjonalnym (rekomendację oparto na dowodach skuteczności pochodzących z metaanalizy sieciowej przedstawionej przez wnioskodawcę). Pośrednie porównanie sugeruje, że upadacetynyb jest co najmniej tak samo skuteczny jak komparatory (adalimumab, golimumab, inflixymab, tofacetynyb, ustekinumab i wedolizumab). Ponadto upadacetynyb, jako lek doustny, oferuje dodatkowe korzyści w porównaniu z niektórymi opcjami leczenia, ponieważ można go przyjmować w domu.</p> <p>Wg wykorzystywanego przez NICE wskaźnika Net Health Benefit (opracowywanego na bazie QALY) upadacetynyb charakteryzował się najwyższą wartością NHB spośród wszystkich porównywanych leków zarówno w populacji pacjentów uprzednio leczonych biologicznie, jak i nieleczonych biologicznie.</p> <p>Analiza opłacalności kosztowej upadacetynybu w porównaniu z innymi metodami leczenia WZJG wykazała, że wskaźniki ICUR mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalny odnośnie do wykorzystania zasobów NHS.</p>
HAS 2023 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego	<p>Rekomendacja pozytywna w ograniczonej populacji</p> <p>Komitet HAS zaleca rozważyć upadacetynyb w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, utraty odpowiedzi, przeciwwskazania lub nietolerancji leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i wedolizumabem. Lek nie jest rekomendowany w innej populacji, tj. chorych wcześniej nie leczonych co najmniej jednym inhibitorem TNFα i wedolizumabem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wydając rekomendację Komitet HAS wziął pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgromadzone dowody naukowe (na podstawie badań randomizowanych), skuteczność w porównaniu do stosowanego obecnie leczenia standardowego (amino-5 salicylany, kortykosteroidy i leki immunosupresyjne); brak danych porównawczych z inhibitorami TNFα u pacjentów wykazujących słabą odpowiedź na konwencjonalne leczenie podstawowe i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNFα oraz z wedolizumabem.
G-BA 2023 (Niemcy)	Leczenie czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub biologiczne była niewystarczająca lub wystąpił brak tolerancji na to leczenie	<p>Ocena (G-BA) w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utracona odpowiedź lub nietolerancja:</p> <ul style="list-style-type: none"> konwencjonalnej terapii - nie udowodniono dodatkowej korzyści w porównaniu do komparatorów; leczenia biologicznego (antagonista TNF-α lub inhibitor integryny lub interleukiny) - nie udowodniono dodatkowej korzyści w porównaniu do komparatorów; <p>Dowody naukowe obejmowały badania U-ACHIEVE i U ACCOMPLISH dla upadacitinibu oraz badanie UNIFI dla ustekinumabu. Przedstawione porównanie pośrednie ocenia się jako nieodpowiednie do wykazania dodatkowej korzyści w porównaniu z komparatorami. W związku z tym przedstawione dane nie umożliwiają oceny korzyści ze stosowania upadacetynybu wobec porównywanych terapii.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2022 (Szkocja)	Leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Upadacetynib jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utracona odpowiedź lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub leku biologicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Upadacetynib jako inhibitor kinazy janusowej oferuje dodatkową opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Rekomendacja została wydana i obowiązuje wyłącznie w kontekście ceny wnioskowanego produktu leczniczego, która została zatwierdzona w ramach programu NHSScotland Patient Access Scheme (PAS).</p>
PBAC 2022 (Australia)	Leczenie dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>PBAC zaleca umieszczenie upadacetynibu we wnioskowanym wskazaniu na liście refundacyjnej pod warunkiem zminimalizowania kosztów stosowania tego leku do najmniej kosztownej alternatywnej terapii spośród infliksymabu, tofacetynibu, wedolizumabu i golimumabu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC uznał, na podstawie przedstawionych dowodów (porównań pośrednich), że UPA ma skuteczność i bezpieczeństwo porównywalne z komparatorami i uznał, że prawdopodobnie istnieją wystarczające dowody na to, że UPA zapewnia znaczną poprawę skuteczności u niektórych pacjentów w fazie indukcji w porównaniu z adalimumabem.</p> <p>PBAC wskazał, że jego zalecenie opiera się na analizie minimalizacji kosztów, bez oczekiwanej znacznej i klinicznie istotnej poprawy skuteczności lub ograniczenia toksyczności w porównaniu z terapiami alternatywnymi. PBAC nie oczekuje również, że wnioskowana terapia zaspokoi potrzeby społeczne w leczeniu WZJG, biorąc pod uwagę obecność alternatywnych terapii.</p>
NCPE 2022 (Irlandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utracona odpowiedź lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub leku biologicznego.	<p>Pełna ocena HTA jest zalecana w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności upadacetynibu w porównaniu z obecnym standardem leczenia, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.</p> <p>Odnaleziono również informację, że refundacja leku we wnioskowanym wskazaniu została zatwierdzona przez HSE (Health Service Executive) w Irlandii po negocjacjach handlowych.</p>

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 24.03.2023 r., znak PLR.4500.2492.2022.14.PTO, PLR.4500.2493.2022.14.PTO, PLR.4500.2494.2022.14.PTO (data wpływu do AOTMiT 24.03.2023 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. 2023 poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083020334,
- Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083022994,
- Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083024189

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego. Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do leczenia pacjentów ≥ 18 r.ż.; z ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób ≥ 18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane: z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), nietolerancją leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA.

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce w leczeniu chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w ramach programu lekowego B.55 refundowane są: infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod i filgotynib. Wymienione technologie lekowe są zalecane przez wytyczne kliniczne i zostały wskazane przez wnioskodawcę jako komparatory.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku porównania bezpośredniego UPA vs PLC na podstawie wyników badań: U-ACHIEVE 1, U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH (leczenie indukcyjne) oraz U-ACHIEVE 3 (leczenie podtrzymujące) wykazano przewagę w skuteczności UPA względem PLC w leczeniu dorosłych chorych z WZJG w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (różnice istotne statystycznie).

[REDAKTED]

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej stosowania upadacytynibu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza użyteczności kosztów wykazała, że [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu upadacytynibu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Ograniczeniem analizy jest pewna niepewność związana z oszacowaniem populacji, a także brak informacji na temat rzeczywistego kosztu dla NFZ dwóch spośród sześciu komparatorów, tj. ozanimodu i filgotynibu, które refundowane są w ramach programu lekowego B.55 od 1 maja br.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti nie zgłosili uwag do proponowanych zapisów w programie lekowym B.55.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Rinvoq we wnioskowanym wskazaniu. Jedna z nich (SMC 2022) była pozytywna, trzy były pozytywne, ale ograniczone warunkami populacyjnymi lub finansowymi (HAS 2023, NICE 2023, PBAC 2022), natomiast agencja niemiecka (G-BA 2023) oraz irlandzka (NCPE 2022) wydały jedynie oceny korzyści stosowania ww. leku.

Wszystkie pozytywne rekomendacje (oprócz francuskiej) zalecają stosowanie upadacytynibu u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub biologiczne była niewystarczająca lub wystąpił brak tolerancji na to leczenie (brytyjska NICE 2023 i australijska PBAC 2022 pod warunkiem obniżenia ceny leku). Natomiast rekomendacja francuska (HAS 2023) zaleca stosowanie upadacytynibu jedynie w przypadku chorych leczonych wcześniej co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i wedolizumabem.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Attauabi 2023** Attauabi M., Dahl E.K., Burisch J. i in., Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis, *EClinicalMedicine* 2023, 16(57): 101866
- Burr 2021** Burr N.E., Gracie D.J., Black C.J., Ford A.C., Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis, *Gut*. 2021, gutjnl-2021-326390
- Danese 2022** Danese S., Vermeire S., Zhou W. i in., Upadacitin b as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials, *Lancet* 2022, 399(10341): 2113-2128
- Din 2022** Din S., Selinger C.P., Black C.J., Ford A.C., Systematic review with network meta-analysis: Risk of Herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease, *Aliment Pharmacol Ther.* 2023, 57(6): 666-675
- Feagan 2013** Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i in., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, *N Engl J Med.* 2013, 369(8): 699-710
- Feagan 2017** Feagan B.G., Rubin D.T., Danese S., I in., Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists, *Clinical Gastroenterology & Hepatology.* 2017;15(2):229-39.e5
- Feagan 2021** Feagan B.G., Danese S., Loftus EV Jr. I in., Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *Lancet.* 2021 Jun 19;397(10292):2372-2384
- Ghosh 2021** Subrata Ghosh et al., Upadacitinib Treatment Improves Symptoms of Bowel Urgency and Abdominal Pain, and Correlates With Quality of Life Improvements in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2021, 2022–2030 doi:10.1093/ecco-jcc/jjab099
- Gialouri 2022** Gialouri C.G., Moustafa S., Thomas K. i in., Herpes zoster in patients with inflammatory arthritides or ulcerative colitis treated with tofacitin b, baricitinib or upadacitinib: a systematic review of clinical trials and real-world studies, *Rheumatol Int.* 2023, 43(3): 421-435
- Jiang 2015** Jiang X.L., Cui H.F., Gao J., Fan H., Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis, *J Clin Gastroenterol.* 2015, 49(7): 582-8
- Kerschbaumer 2020** Kerschbaumer A., Smolen J.S., Nash P. i in., Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research, *RMD Open.* 2020, 6(3): e001374
- Kobayashi 2016** Kobayashi T., Suzuki Y., Motoya S. i in., First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis, *J Gastroenterol.* 2016, 51(3): 241-51
- Lasa 2021** Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L., Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis, *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022, 7(2): 161-170
- Ma 2019b** Ma C., Lee J.K., Mitra A.R. i in., Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease, *Aliment Pharmacol Ther.* 2019, 50(1): 5-23
- Motoya 2019** Motoya S., Watanabe K., Ogata H., i in., Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *PLoS One.* 2019, 14(2): e0212989
- Panaccione 2023** Panaccione R., Collins, E.B., Melmed G.Y., i in., OP34 Efficacy and safety of advanced induction and maintenance therapies in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: An indirect treatment comparison using Bayesian network meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2022 Jan 16 (Supplement_1):i037– 041.
- Rutgeerts 2005** Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in., Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, *N Engl J Med.* 2005, 353(23): 2462-76
- Sandborn 2018** Sandborn W.J., Su C., Sands B.E. i in., Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis, *N Engl J Med.* 2017, 376(18):1723-1736
- Sands 2019** Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., Upadacynib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis, *N Engl J Med.* 2019, 381(13): 1201-1214
- Sandborn 2021** Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G. i in., Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis, *N Engl J Med.* 2020, 385(14): 1280-1291

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACG/AGA 2021	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8191814/
AGA 2020	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175923/
ASCRS 2021	https://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2021/07000/The American Society of Colon and Rectal Surgeons.5.aspx
AWMSG 2022	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/upadacitinib-rinvoq11/
BSG 2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6872448/pdf/gutjnl-2019-318484.pdf
ECCO 2022	https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/16/1/2/6390052
G-BA 2023	https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5874/2023-02-16_AM-RL-XII Upadacitinib-Colitis-ulcerosa D-848_BAnz.pdf
HAS 2023	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/rinvoq_040123_summary_ct19881.pdf
NCPE 2022	https://www.ncpe.ie/u/
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ng130
NICE 2023	https://www.nice.org.uk/guidance/ta856/resources/upadacitinib-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-8261355579077
PBAC 2022	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/upadacitinib-psd-07-2022-11-2022.pdf
PTG-E 2023	https://www.termidia.pl/Guidelines-for-the-management-of-ulcerative-colitis-Recommendations-of-the-Polish-Society-of-Gastroenterology-and-the-Polish-National-Consultant-in-Gastroenterology.41,50345.0,1.html
SMC 2022	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2510/
SPTG 2020	https://gastroenterologia-praktyczna.pl/a4908/Stanowisko-Polskiego-Towarzystwa-Gastroenterologii-i-Konsultanta-Krajowego-w-Dziedzinie-Gastroenterologii--dotyczace-postepowania-z-pacjentem-z-nieswoista-choroba-zapalna-jelit-w-dobie-pandemii-COVID-19.html/

Pozostałe publikacje

ChPL Jyseleca	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca, data aktualizacji 06.04.2023 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Rinvoq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq, data aktualizacji 24.04.2023 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq#product-information-section
ChPL Zeposia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia, data aktualizacji 03.04.2023 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za I-XII 2022
Komunikat DGL	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2023 r.
NICE Ustekinumab 2020	National Institute for Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal, Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID1511], https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/documents/committee-papers-3
Punekar 2010	Punekar Y.S., Hawkins N., Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. European Journal of Health Economics 2010; 11:67-76
Sprawozdania NFZ	Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
Swinburn 2012	Swinburn P., Elwick H. i in. The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis. Gut 2012; 61:A237

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z.o.o., 19.05.2023 r. Warszawa.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]
Analiza efektywności klinicznej dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wersja 1.1 MAHTA Sp. z.o.o., 19.05.2023 r. Warszawa.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wersja 1.1, MAHTA Sp. z.o.o., 19.05.2023 r. Warszawa.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rinvoq stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wersja 1.1 MAHTA Sp. z.o.o., 19.05.2023 r. Warszawa.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Rinvoq z dnia 19.05.2023 r., zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.9.2023.7.AKP z dnia 28.04.2023 r.