



Rekomendacja nr 64/2023

z dnia 13 czerwca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib)

w ramach programu lekowego:

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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,

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD 10: K51)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

W analizie klinicznej wykazano brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu i komparatorów dostępnych w programie lekowym B.55, takich jak infliksymab (INF), wedolizumab (WED), tofacytynib (TOF), ustekinumab (UST), ozanimod (OZA) i filgotynib (FIL).

Analizę kliniczną oparto na wynikach metaanalizy sieciowej (NMA 2022), w której pośrednio porównywano upadacytynib z INF, WED, TOF, UST, OZA oraz FIL.

Odnaleziono najnowsze wytyczne kliniczne wskazujące na możliwość stosowania upadacytynibu w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Rinvoq we wnioskowanym wskazaniu. Rekomendacja SMC 2022 była pozytywna, rekomendacje NICE 2023 oraz PBAC 2022 uwarunkowano obniżeniem ceny, a w rekomendacji HAS 2023 zalecono stosowanie upadacytynibu jedynie w przypadku chorych leczonych wcześniej co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i wedolizumabem. Natomiast G-BA oraz NCPE wydały oceny korzyści stosowania ww. leku.

Z uwagi na brak różnic IS dla części punktów końcowych w porównaniu sieciowym oraz mając na względzie porównanie rocznych kosztów stosowania poszczególnych leków w terapii podtrzymującej WZJG ze stałą lub eskalującą dawką, zasadne jest

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

Mając powyższe na uwadze, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości oraz możliwość rozszerzenia opcji terapeutycznych dla pacjentów z WZJG Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, jednak z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej

Przedmiot wniosku

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

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej: 1244.0, Upadacytynib.

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. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe oraz immunologiczne.

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 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).

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.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, tj. wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), jako leczenie standardowe zalecają stosowanie mesalazyny, sulfasalazyny, kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych, natomiast w kolejnych liniach leczenia stosowanie infliksymabu, wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu oraz ozanimodu i filgotynibu.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych leczenie WZJG opiera się na stosowaniu infliksymabu, wedolizumabu, ustekinumabu, tofacytynibu, a także stosowaniu ozanimodu oraz filgotynibu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 132), obecnie w Polsce ze środków publicznych w Polsce 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, Flixabi, Zessly), wedolizumab (Entyvio), tofacytynib (Xeljanz), ustekinumab (Stelara), ozanimod (Zeposia) oraz filgotynib (Jyseleca).

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii (UPA) wskazał: infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod, filgotynib.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK).

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

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania dotyczące leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego:

- U-ACHIEVE oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UPA (Rinvoq) w porównaniu do PLC w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), obejmujące 3 badania kliniczne:
 - U-ACHIEVE 1 – wieloośrodkowe badanie randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione, fazy IIb, do którego włączono 250 pacjentów. Okres leczenia wyniósł 8 tygodni, a okres obserwacji 30 dni po zakończeniu leczenia. Badanie składało się z dwóch etapów: U-ACHIEVE 1 część 1 (UPA w dawkach 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg lub PLC) oraz U-ACHIEVE 1 część 2 (UPA w dawkach 30 mg i 45 mg). Liczba pacjentów stosujących UPA 45 mg w etapie I i II wynosiła N=123, a PLC N=46;
 - U-ACHIEVE 2 – wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione, fazy III. Do badania włączono 473 pacjentów (UPA 45 mg: N=319, PLC: N=154). Okres leczenia wyniósł 8 tygodni;
 - U-ACHIEVE 3 – wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione, fazy III. Do badania włączono 473 pacjentów (UPA 15 mg: N=148, UPA 30 mg: N=154, PLC: N=149). Okres leczenia wyniósł 52 tygodnie;
- U-ACCOMPLISH - wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UPA (Rinvoq) w porównaniu do PLC w 8-tygodniowym (do 16 tyg. dla chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie) okresie leczenia indukcyjnego WZJG. Do badania włączono 515 pacjentów, z czego do grupy UPA 45 mg 341 pacjentów, a do grupy PLC 149.

Ocenę wiarygodności badań U-ACHIEVE 1, U-ACHIEVE 2 i 3, ACCOMPLISH przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach określono jako niskie.

Przedstawiono także 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 sieciowa NMA 2022 uwzględniała 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*).

Skuteczność kliniczna

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA vs PLC – leczenie indukcyjne

W 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 (3-składnikowa skala Mayo)¹;
- poprawę endoskopową;
- remisję endoskopową;
- odpowiedź kliniczną (2-składowa skala Mayo - 2 tyg. obserwacji; 3-składowa skala Mayo - 8 tyg. obserwacji);
- poprawę histologiczno-endoskopową śluzówki;
- brak parcia na stolec;
- brak bólu brzucha;
- poprawę histologiczną;
- wygojenie błony śluzowej.

U chorych poddanych terapii UPA w porównaniu do PLC wykazano korzystny wpływ na poprawę wyniku w kwestionariuszu FACIT-F² oraz IBDQ³ względem wartości początkowych w czasie do 8. tygodnia obserwacji.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA vs PLC – leczenie podtrzymujące

Wyniki badania U-ACHIEVE 3 (publikacja Danese 2022) oceniające skuteczność upadacytynibu (UPA) względem placebo (PLC) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z WZJG wykazały, że 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;
- brak bólu brzucha.

Wykazano także, skuteczność UPA w porównaniu z PLC w zakresie poprawy jakości życia ocenianej na podstawie wyników kwestionariuszy FACIT-F oraz IBDQ.

¹ I 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 wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub o co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].

² FACIT-F – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (ang. the functional assessment of chronic illness therapy – fatigue),

³ IBDQ – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. *inflammatory bowel disease questionnaire*)

PORÓWNANIE POŚREDNIE – metaanaliza sieciowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

ANALIZA BEZPOŚREDNIA UPA vs PLC – leczenie indukcyjne

W badaniach U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH nie raportowano przypadków zgonów.

We wszystkich grupach ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE, ang. *serious adverse event*) oraz zdarzenia niepożądane ogółem (AE, ang. *adverse events*) występowały ze zbliżoną częstością.

W badaniu U-ACHIEVE 2 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść UPA w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR=0,19 (95%CI: 0,07; 0,51)).

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.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA vs PLC – leczenie podtrzymujące

W badaniu U-ACHIEVE 3 nie raportowano zgonów.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść UPA raportowano w zakresie częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w przypadku UPA 15 mg – OR=0,33 (95%CI: 0,13; 0,86);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w przypadku UPA 30 mg – OR=0,42 (95%CI: 0,19; 0,97).

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.

PORÓWNANIE POŚREDNIE – metaanaliza sieciowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Rinvoq stosowanie upadacytynibu może wiązać się z wystąpieniem m.in.:

- ciężkiego zakażenia (m.in. zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, posocznica);
- nieprawidłowości hematologicznych
- perforacji przewodu pokarmowego;
- ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac event*);
- zwiększenia parametrów lipidowych;
- zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych;
- żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej;
- ciężkich reakcji nadwrażliwości.

W ChPL Rinvoq wskazano, że działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenia górnych dróg oddechowych oraz trądzik, a 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.

Na stronie URPL odnaleziono dwa komunikaty z 2023 r. do pracowników ochrony zdrowia dotyczące zaleceń minimalizacji ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz śmiertelności, związanego ze stosowaniem inhibitorów kinaz janusowych (JAK) – Cibinqo (abrocytynib), Jyseleca (filgotynib), Olumiant (baricytynib), Rinvoq (upadacytynib) i Xeljanz (tofacytynib). Zalecenia dotyczyły wnioskowanej technologii jednak nie dotyczyły wnioskowanego wskazania.

Na stronie EMA 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 Rinvoq. Opisane najczęstsze działania niepożądane obejmowały: infekcje górnych dróg oddechowych, nudności, kaszel i gorączkę.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych

Skrótowe wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych Burr 2021, Kerschbaumer 2020, Ma 2019b, Lasa 2021, Din 2022, Gialouri 2022, Panaccione 2023 oraz Attauabi 2023 zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami, w związku z czym ocenę skuteczności dla UPA w porównaniu z komparatorami oparto o wyniki metaanalizy sieciowej,
- 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;

- w poszczególnych włączonych badaniach raportowano różnice w zdefiniowaniu ekspozycji na leki biologiczne. W badaniach włączonych do NMA występowały różnice w ocenie stopnia zaawansowania choroby. 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;
- do analizy NMA dla okresu leczenia podtrzymującego włączono badania o dwóch metodologiach: *treat-trought* 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-utility analysis*, CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszty zależne od stanu zdrowia, koszty operacji, koszty leczenia działań niepożądanych.

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jednokierunkowa analiza wykazała, że dla większości porównań spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miało:

[Redacted text block]

Ograniczenia

[REDAKCYJNE]

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów. [REDAKCYJNE]

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

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

W związku z brakiem randomizowanych badań (RCT) wskazujących na wyższość upadacytynibu (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) wobec standardowej terapii, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu leku Rinvoq, przy której 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 [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Rinvoq spowoduje z perspektywy NFZ:

[redacted]

Zgodnie z analizą wrażliwości w wariancie [redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest pewna niepewność związana z oszacowaniem populacji, a także brak informacji na temat rzeczywistego kosztu dwóch komparatorów, tj. ozanimodu i filgotynibu, które refundowane są w ramach programu lekowego B.55 od 1 maja 2023 r.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E):
 - Rekomendacje PTG-E i Polskiego Krajowego Konsultanta w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (2023);
 - Stanowisko PTG-E i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19 (2020);
- The European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2022 (Europa);
- American Society of Colon and Rectal (ASCRS) 2021 (USA);
- American College of Gastroenterology / American Gastroenterological Association (ACG/AGA) 2021 (USA);
- American Gastroenterological Association (AGA) 2020 (USA);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 (Wielka Brytania);
- British Society of Gastroenterology (BSG) 2019 (Wielka Brytania).

Najnowsze wytyczne PTG-E (2023) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG zalecają steroidy 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 upadacytynibu oraz filgotynibu i ozanimodu. Pozostałe odnalezione wytyczne obejmują inne inhibitory anty-TNF, które są powszechnie stosowane w tej grupie pacjentów.

Upadacytynib został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego w maju 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). Wytyczne AGA 2020, ASCRS 2021 oraz ACG/AGA 2021 zostały opublikowane przed datą rejestracji UPA przez FDA (marzec 2022 r.), w związku z czym nie rekomendują one stosowania upadacytynibu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje:

- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2023 (pozytywna warunkowa);
- Haute Autorité de Santé - HAS 2023 (pozytywna w ograniczonej populacji);
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2022 (rekomendacja pozytywna);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC 2022 (rekomendacja pozytywna warunkowa);

ocena korzyści stosowania upadacytynibu

- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2014 (brak dodatkowej korzyści w porównaniu z komparatorami);
- National Centre for Pharmacoeconomics – NCPE 2022 (zalecana pełna ocena HTA).

W pozytywnych/pozytywnych warunkowych rekomendacjach zalecano stosowanie upadacytynibu u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub biologiczne była niewystarczająca lub wystąpił brak tolerancji na to leczenie. Wskazano, że upadacytynib w leczeniu WZJG oferuje wyższą skuteczność niż obecnie stosowane leczenie konwencjonalne oraz co najmniej porównywalne efekty skuteczności co obecnie stosowane terapie celowane jednocześnie zaznaczając brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowany lek z komparatorami innymi niż leczenie konwencjonalne. W rekomendacji NICE 2023 podkreślono ponadto wygodny sposób przyjmowania leku (doustnie) oraz zaakceptowano brak filgotynibu i ozanimodu jako komparatorów ze względu na krótki czas ich stosowania w brytyjskiej praktyce klinicznej.

Rekomendacje NICE oraz PBAC uwarunkowano obniżeniem ceny, a w rekomendacji HAS zalecono stosowanie upadacytynibu jedynie w przypadku chorych leczonych wcześniej co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i wedolizumabem.

W rekomendacji G-BA oceniono przedstawione porównanie pośrednie jako nieodpowiednie do wykazania dodatkowej korzyści klinicznej upadacytynibu w porównaniu do wybranych komparatorów. Natomiast NCPE zaleciło wykonanie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności leku w porównaniu z obecnym standardem leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.03.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2492.2022.14.PTO; PLR.4500.2493.2022.14.PTO; PLR.4500.2494.2022.14.PTO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”;
2. Raport Nr: OT.423.1.9.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 1 czerwca 2023 r.