



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Rinvoq (upadacytynib)
we wskazaniu:
leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.432.1.36.2023

Data ukończenia: 19.10.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 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 (nie dotyczy) 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

ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AGA	American Gastroenterological Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
axSpA	spondyloartropatia osiowa
BF	niepowodzenie terapii biologicznej (ang. biologic failure)
BSG	British Society of Gastroenterology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAG	Canadian Association of Gastroenterology
CCF	niepowodzenie terapii konwencjonalnej (ang. conventional care failure)
CD	cena detaliczna
CDAI	ocena aktywności choroby (ang. Crohn's Disease Activity Index)
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChLC	choroba Leśniowskiego Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CrI	Przedział wiarygodności
CRP	białko C-reaktywne (ang. C Reactive Protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FE	model efektów stałych (ang. fixed effect)
FNC	French National Consensus
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IFN-γ	interferon gamma
IL	interleukina
INF	infliksymbab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	inhibitory kinaz janusowych
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)
LY	lata życia (ang. life years)
MACE	powikłania sercowo-naczyniowe
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis, NMA)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PCDAI	skala aktywności ChLC u dzieci (ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RE	model efektów zmiennych (ang. random effect)
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 podwyższenie 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 (ang. risk sharing scheme)
RTG	zdjęcie rentgenowskie

RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
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
TNF alfa	czynnik martwicy nowotworów
TSLP	limfopoetyna zrębu grasicy
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. 2023 poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WED	wedolizumab
WGO	World Gastroenterology Organization
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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
ŻChZZ	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
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	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45

4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji	72
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
11.	Kluczowe informacje i wnioski	78
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Źródła.....	83
14.	Załączniki.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.08.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.872.2023.15.PTO
PLR.4500.873.2023.12.PTO
PLR.4500.874.2023.12.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 (upadacytynib) 45 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl. EAN: 08054083024189;
 - Rinvoq (upadacytynib) 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl. EAN: 08054083022994;
 - Rinvoq (upadacytynib) 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl. EAN: 08054083020334;
 - Wnioskowane wskazanie:
leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna
-




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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Rinvoq (upadacytynib) 45 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl.: 
 - Rinvoq (upadacytynib) 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl.: 
 - Rinvoq (upadacytynib) 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl.: 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - 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, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 11.08.2023 r., znak PLR.4500.872.2023.15.PTO, PLR.4500.873.2023.12.PTO, PLR.4500.874.2023.12.PTO (data wpływu do AOTMiT 11.08.2023 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. 823, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rinvoq (upadacetynib) 45 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl. EAN: 08054083024189,
- Rinvoq (upadacetynib) 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl. EAN: 08054083022994,
- Rinvoq (upadacetynib) 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl. EAN: 08054083020334.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.09.2023, znak OT.423.1.36.2023.3.Kde Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 2.10.2023 r. pismem z dnia 2.10.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rinvoq (upadacetynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 12.05.2023 r.;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Rinvoq (upadacetynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.2., Warszawa, 29.09.2023 r.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Rinvoq (upadacetynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 12.05.2023 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rinvoq (upadacetynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 12.05.2023 r.;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Rinvoq (upadacetynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 12.05.2023 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Rinvoq (upadacetynib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.1.36.2023.3.KDe.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Rinvoq (upadacytynib) 45 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl. EAN: 08054083024189, • Rinvoq (upadacytynib) 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl. EAN: 08054083022994, • Rinvoq (upadacytynib) 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl. EAN: 08054083020334.
Kod ATC	L04AA44 (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne)
Substancja czynna	upadacytyn b
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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, hematopoizie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki 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.</p> <p>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.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia infliksymabem lub adalimumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2 albo 1,3.</p> <p>Do leczenia wedolizumabem lub upadacytynibem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1 i 2.</p> <p>Do leczenia ustekinumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2 i 4.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem lub adalimumabem albo wiek od 18 lat w przypadku terapii ustekinumabem lub wedolizumabem lub upadacytynibem; 2) Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia albo wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia; 3) Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne – niezależnie od nasilenia choroby; 4) Udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF alfa lub występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia; 5) Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem, lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem lub upadacytynibem

	<p>a ich dotychczasowe leczenie infliksymabem, lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem lub upadacytynibem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) lub dostępu do terapii ratunkowej pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu, - nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie, - nie zachodzą okoliczności, o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia gdy kończy się udział pacjenta w programie; <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 infl ksymbabu, lub - w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu, lub - w okresie do minimum 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu, lub - w okresie przez co najmniej 18 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu. lub - w okresie przez co najmniej 4 tygodnie po zastosowaniu ostatniej dawki upadacytynibu. <p>W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy pediatryczni (dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia) otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta. Potwierdzenie faktu otrzymania Karty Ostrzeżeń dla pacjenta przechowywane jest w dokumentacji medycznej pacjenta.</p>
Leczenie podtrzymujące	<p>Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI a bo CDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12, 5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI \leq 30 punktów.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>W momencie oceny skuteczności terapii indukcyjnej (punkty 1a, 2a, 3a , 4a i 5a poniżej) należy zdecydować, czy jest wskazane leczenie podtrzymujące i ewentualnie w tym momencie czasowym je rozpocząć. W przypadku wedolizumabu leczenie indukcyjne obejmuje podanie trzech, a przy braku odpowiedzi czterech dawek leku (0,2,6 ew. 10 tygodni). O potrzebie wizyty w 10 tygodniu w przypadku wedolizumabu decyduje sytuacja kliniczna pacjenta.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Infl ksymbab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 6 tygodni; b) leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI; 2) Adalimumab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 12 tygodni; b) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą). Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI; 3) Ustekinumab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 8 tygodni; b) leczenie podtrzymujące ustekinumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie . Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI; 4) Wedolizumab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 10 tygodni; b) leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie . Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI; 5) Upadacytynib <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 1 2 tygodni;

	<p>leczenie podtrzymujące upadacytynibem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CD4I.</p>
Kryteria z programu	<p>wyłączenia</p> <p>W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nadwrażliwość na leki stosowane w programie; 2) Ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) Umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) Niestabilna choroba wieńcowa; 5) Przewlekła niewydolność oddechowa; 6) Ciężka, przewlekła niewydolność nerek; 7) Ciężka, przewlekła niewydolność wątroby; 8) Zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) Choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby; 10) Ciąża lub karmienie piersią - możliwość leczenia w przypadkach uzasadnionych aktualną wiedzą medyczną, zgodnie z rekomendacjami ECCO/ PTG-E; 11) Rozpoznanie nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu (z wyjątkiem raka in situ szyjki macicy i nieczerniakowych nowotworów skóry); 12) Powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego); <p>Stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dl - w przypadku stosowania upadacytynibu.</p>
Zakończenie w programie	<p>leczenia</p> <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt 1-3.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Brak efektów leczenia; 2) Wystąpienie działań niepożądanych leczenia; 3) Wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia; <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CD4I o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej a bo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI \leq 30 punktów.</p> <p>Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia oraz dalszego leczenia wedolizumabem u osób, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 14 tygodni leczenia.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem, lub adalimumabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem, lub upadacytynibem, lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu, o ile nie został on zastosowany wcześniej – nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta dorosłego (powyżej 18 roku życia) kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta dorosłego (powyżej 18 roku życia) kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem, lub upadacytynibem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p>
Dawkowanie	<p>(...)</p> <p>5. Dawkowanie upadacytynibu</p> <p>Dawkowanie upadacytynibu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) Morfologia krwi obwodowej, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem – morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów ; 2) Aminotransferaza alaninowa (AlAT);

	<p>3) Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>4) Kreatynina;</p> <p>5) Białko C-reaktywne;</p> <p>6) Badanie ogólne moczu;</p> <p>7) Test Quantiferon;</p> <p>8) Antygen HBs;</p> <p>9) Przeciwciała anty HCV;</p> <p>10)Antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>11)Stężenie elektrolitów w surowicy;</p> <p>12)RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>13)EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów);</p> <p>14)Obliczenie wartości wskaźnika CDAI u pacjentów powyżej 18 roku życia albo PCDAI u dzieci;</p> <p>15)Anty HBc total;</p> <p>Lipidogram (całkowity cholesterol, HDL i LDL) oraz trójglicerydy przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem.</p>
<p>Monitorowanie terapii infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem, wedolizumabem, upadacytynibem</p> <p>lub</p> <p>lub</p> <p>lub</p> <p>lub</p>	<p>Po zakończeniu leczenia indukcyjnego świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej (w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do leczenia upadacytynibem – morfologia krwi z rozmazem z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów), CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI a bo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci);</p> <p>2) W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej (w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do leczenia upadacytynibem – morfologię krwi z rozmazem z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów), CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI a bo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci) przy każdym wizycie pacjenta związanej z podaniem kolejnej dawki leku. (W przypadku podania kolejnej dawki leku w domu powyższe badania nie są konieczne).</p> <p>W celu optymalizacji leczenia biologicznego oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia, można wykonać oznaczenie poziomu leku biologicznego przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku.</p> <p>Dodatkowo można wykonać oznaczenie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż dwa razy do roku w trakcie trwania leczenia.</p> <p>Ponadto można wykonać ileokolonoskopię i/lub badanie techniką rezonansu magnetycznego ramach monitorowania skuteczności leczenia.</p> <p>Badanie wykonywane nie częściej niż raz do roku w trakcie wszystkich lat leczenia.</p> <p>Decyzję dotyczącą wykonania powyższych badań diagnostycznych i oznaczeń mających na celu optymalizację leczenia podejmuje świadczeniodawca.</p>
<p>Dawkowanie wg ChPL Rinvoq</p>	<p><u>Dawka indukcyjna</u></p> <p>Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej po początkowym 12 tygodniowym leczeniu indukcyjnym, można rozważyć przedłużenie leczenia indukcyjnego o dodatkowe 12 tygodni z zastosowaniem dawki 30 mg raz na dobę. U tych pacjentów upadacytynib należy odstawić, jeśli nie stwierdzono dowodów korzyści terapeutycznej po 24 tygodniach leczenia.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu 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 pacjentów, u których występuje duże obciążenie chorobami, ale którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego 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 podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>U pacjentów odpowiadających na leczenie upadacytynibem dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki.</p>

Poza wnioskowanymi prezentacjami produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynyb) dopuszczone do obrotu są również inne wielkości opakowań:

- Rinvoq (upadacetynyb) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg: 30 tabletek (butelka), 84 tabletki (blister), 90 tabletek (butelka), 98 tabletek (blister);
- Rinvoq (upadacetynyb) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg: 30 tabletek (butelka), 90 tabletek (butelka), 98 tabletek (blister);

Rinvoq (upadacetynyb) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg: 28 tabletek (butelka).

Źródło: ChPL Rinvoq, strona EMA (dostęp: 3.10.2023 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynyb)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2019 r. (EMA) Rejestracja we wnioskowanym wskazaniu: 12.04.2023 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalne zapalenie stawów • Łuszczycowe zapalenie stawów • Spondyloartropatia osiowa <ul style="list-style-type: none"> – Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA) – Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (radiograficzna spondyloartropatia osiowa, ang. axial spondyloarthritis, AS) • Atopowe zapalenie skóry • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego • Choroba Leśniowskiego-Crohna
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Rinvoq

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rinvoq (upadacetynyb) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym aktualnie wskazaniu, tj. leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Natomiast w 2023 r. lek Rinvoq (upadacetynyb) był oceniany w AOTMiT we wskazaniu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” i uzyskał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa Agencji (nr w BIP AOTMiT: 25/2023¹).

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 (upadacetynyb) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg, 28 tabl. EAN: 08054083024189: [redacted] • Rinvoq (upadacetynyb) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 28 tabl. EAN: 08054083022994: [redacted] • Rinvoq (upadacetynyb) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl. EAN: 08054083020334: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8029-25-2023-zlc> (data dostępu: 3.10.2023 r.)

Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1244.0 Upadacetynib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Rinvoq (upadacetynib) w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”, w ramach którego miałby być dostępny u dorosłych pacjentów z ciężką postacią choroby, po niepowodzeniu lub niemożności zastosowania terapii glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa.

Zgodnie z ChPL Rinvoq wskazanie zarejestrowane dla UPA jest szersze niż wskazanie wnioskowane, tj. obejmuje również leczenie pacjentów z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

Produkt leczniczy Rinvoq ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest pełnościenne, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Etiologia nie jest znana, ale istotną rolę prawdopodobnie odgrywa mikrobiota jelitowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe, m.in. dietę. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń.

Źródło: Szczeklik 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18> – dostęp 3.10.2023 r.)

Epidemiologia

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. (Zgodnie z wytycznymi PTG-E 2021 brakuje wiarygodnych danych na temat zapadalności i zachorowalności na ChLC w Polsce. Niewątpliwie wartości te systematycznie wzrastają. Należy się spodziewać, że w perspektywie kilkunastu lat osiągną wartości zbliżone do obserwowanych w krajach Europy Zachodniej i USA). Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość.

Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się.

Nie odnaleziono danych dotyczących śmiertelności w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Obraz kliniczny

1. Objawy ogólne: osłabienie, gorączka (u ~30%), utrata masy ciała (u ~60%; wskutek niedostatecznego odżywiania lub zespołu upośledzonego wchłaniania).

2. Objawy zależne od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym:

- postać klasyczna z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego (40–50% chorych) – początek zwykle skryty, rzadziej ostry, przypominający zapalenie wyrostka robaczkowego. Czasem pierwsze objawy to: niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. Najczęściej dominuje ból brzucha (u ~80%, zwykle w prawym dolnym kwadrancie brzucha, nasila się po posiłkach) i biegunka. Domieszka krwi w stolcu rzadko, ale mogą też wystąpić smoliste stolce. U ~30% chorych wyczuwalny jest guz w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Rozległe zajęcie jelita cienkiego prowadzi do zespołu upośledzonego wchłaniania – z biegunką tłuszczową, niedokrwistością, hipoproteinemią, awitaminozą (zwłaszcza B12) i zaburzeniami elektrolitowymi; z czasem rozwija się niedożywienie i wyniszczenie, a u chorych z hipoalbuminemią obrzęki;
- jelito grube (u 20% zmiany izolowane, u 30–40% równocześnie zajęte jelito cienkie) – objawy mogą przypominać WZJG. Najczęstszym i w 50% przypadków pierwszym objawem jest biegunka (rzadko z makroskopową domieszką krwi), często ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego;
- jama ustna – ból, afty, owrzodzenia;
- przełyk – dysfagia, odynofagia;
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika);
- okolica odbytu – wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe; występują u 50–80% chorych z zajęciem jelita grubego, mogą być pierwszym objawem choroby;
- objawy powikłań jelitowych i pozajelitowych.

Źródło: Szczekliki 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18>. – dostęp 10.11.2021 r.)

Aktywność choroby:

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii u dorosłych stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności chLC CDAI (ang. Crohn's Disease Activity Index). Suma uzyskanych punktów oznacza:

- <150 – remisja,
- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

Tabela 4. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (CDAI)

Objawy	Punktacja
Liczba luźnych stolców w tygodniu	Suma x 2
Bóle brzucha (w skali 0-3, codziennie przez tydzień)	Suma x 5
Samopoczucie (w skali 0-4 w tygodniu; skala: dobre: 0, średnie: 1-3, okropne: 4)	Suma wszystkich dni tygodnia x 7
Objawy pozajelitowe i powikłania (0 – brak, 1 – za każdy)	Suma x 20
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	x 30
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	x 10
Hematokryt – kobiety 42, mężczyźni 47	x 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Inny podział aktywności choroby to:

1. Mała – np. chory może chodzić, jeść i pić, z utratą <10% masy ciała, bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, badalnego oporu ani tkliwości brzucha, stężenie CRP zazwyczaj powyżej górnej granicy normy;
2. Umiarkowana – np. okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie łagodnej postaci choroby jest nieskuteczne lub w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez jawnej niedrożności; stężenie CRP powyżej górnej granicy normy;
3. Duża – np. wyniszczenie (BMI <18 kg/m²), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP zwiększone.

W badaniach klinicznych i kwalifikacji do leczenia biologicznego stosuje się najczęściej punktowy wskaźnik aktywności ChLC – CDAI.

Źródło: Szczeklik 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18>. – dostęp 3.10.2023 r.)

Rokowanie

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle występują naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczną niepełnosprawność oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby (w ciągu 20 lat trwania choroby u prawie 50% chorych wystąpią powikłania jelitowe, częściej w przypadku zmian w okolicy krętnicznej, krętniczo-kątnicznej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego); nawroty po operacji do 70%.

Źródło: Szczeklik 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18>. – dostęp 3.10.2023 r.)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego.

Tabela 5. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii eksperta klinicznego

Wskazanie		prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego, Wrocław
Dorośli pacjenci z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI > 300 pkt) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia	obecna liczba chorych w Polsce	nie wskazano
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„5/100 000”
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	nie wskazano
	źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	nie wskazano

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: K50 (choroba Leśniowskiego-Crohna (odcinkowe zapalenie jelita)), w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów								
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
ICD-10: K50	20 795	21 374	22 222	22 804	22 993	23 622	22 086	22 992	24 083
Pacjenci leczeni w PL B.32	926	1 073	1 137	1 245	1 409	1 543	1 591	1 828	2 366

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>;
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), <https://www.ecco-ibd.eu/>;
- World Gastroenterology Organization (WGO), <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>;
- American Gastroenterological Association (AGA), <https://gastro.org/guidelines/>;
- British Society of Gastroenterology (BSG), <https://www.bsg.org.uk/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.10.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, odnaleziono 8 dokumentów opisujących wytyczne postępowania w ChLC. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG-E 2021 (Polska)	<p><u>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p><u>Leczenie indukcyjne</u> W razie steroïdooporności, steroïdopodobności lub nietolerancji steroïdów należy zastosować leki immunosupresyjne [Jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słaba] lub leki biologiczne (anty-TNF, wedolizumab, ustekinumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna]. Przedłużone leczenie steroïdami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne. Lekami biologicznymi pierwszego wyboru mogą być zarówno leki anty-TNF (infliksymb, adalimumab), jak i wedolizumab lub ustekinumab. Przy wyborze preparatu należy brać pod uwagę profil kliniczny pacjenta [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna]. Infliksymb i adalimumab cechują się podobną skutecznością w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC. W świetle aktualnej wiedzy skuteczność i bezpieczeństwo leków anty-TNF biopodobnych nie różnią się istotnie od leków oryginalnych. [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna] W przypadku pierwotnego braku skuteczności leku biologicznego należy rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania. [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba]</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u> Zastosowanie leczenia podtrzymującego powinno być uzależnione od oceny ryzyka nawrotu ChLC [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna]. Glikokortykosteroidy (zarówno budezonid, jak i glikokortykosteroidy o działaniu układowym) nie powinny być stosowane w leczeniu podtrzymującym [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna]. Nie ma dobrych dowodów na przydatność mesalazyny w terapii ChLC [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba]. Jeżeli remisję kliniczną uzyskano za pomocą glikokortykosteroidów, w leczeniu podtrzymującym zalecane są leki immunosupresyjne: tiopuryny lub metotreksat [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna]. Jeżeli remisję kliniczną uzyskano za pomocą leków biologicznych, leki te powinny być stosowane w terapii podtrzymującej [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna]. Leczenie podtrzymujące oparte na monitorowaniu aktywności zapalnej (kalprotektyna) oraz farmakokinetyki leku (stężenie leku oraz przeciwciał neutralizujących) może poprawić skuteczność leczenia [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba]. W przypadku nawrotu choroby podczas leczenia podtrzymującego należy rozważyć inne niż zaostrzenie przyczyny objawów [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silna]. W przypadku wtórnej utraty skuteczności leczenia podtrzymującego należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację dotychczasowego leczenia, ewentualnie zmianę na lek o innym mechanizmie działania. Ponowne leczenie indukcyjne powinno być oparte na zasadach ogólnych [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna]. Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia lekami biologicznymi. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, z nieskutecznością bądź nietolerancją leków immunosupresyjnych należy rozważyć przewlekłe prowadzenie terapii [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba].</p>

	<p><u>Poziom dowodów i rekomendacji:</u></p> <p><u>Siła (jakość) dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka – jedno badanie z randomizacją lub więcej o wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną (RCT), które dają spójne i umożliwiające bezpośrednie wykorzystanie wnioski. To oznacza, że dalsze badania w sposób bardzo mało prawdopodobny wpłyną na oszacowany efekt.</i></p> <p><i>Umiarkowana – badania RCT, ale obarczone ważnymi ograniczeniami (tj. stronicza ocena efektu leczenia, duża strata pacjentów w trakcie obserwacji, brak zaślepienia, niewyjaśniona niejednorodność), pośrednie dowody pochodzące z podobnych (ale nieidentycznych) grup badanych oraz badania o bardzo małej liczbie pacjentów lub obserwowanych zdarzeń (punktów końcowych). Ponadto istnieją dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji, z dobrze przygotowanych badań analitycznych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych oraz z wielu serii przypadków z interwencją lub bez interwencji. To oznacza, że dalsze badania mogą prawdopodobnie mieć ważny wpływ na oszacowany efekt i mogą go zmienić.</i></p> <p><i>Niska – badania obserwacyjne, typowo o niskiej jakości, ze względu na ryzyko wystąpienia błędów. To oznacza, że dalsze badania prawie na pewno będą miały istotny wpływ na oszacowany efekt i najprawdopodobniej go zmienią.</i></p> <p><i>Bardzo niska – dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub z brakiem wyników, w związku z tym bilans korzyści i ryzyka nie może być ustalony. To oznacza, że każdy oszacowany efekt jest bardzo niepewny jako dowód lub wręcz jest niedostępny lub nie pozwala na wyciągnięcie wniosków.</i></p> <p><u>Siła zalecenia:</u></p> <p><i>Silne – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko oraz obciążenia i vice versa. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „rekomendujemy”.</i></p> <p><i>Słabe – korzyści ściśle zrównoważone ryzykiem i obciążeniem. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „sugerujemy”.</i></p>
<p>AGA 2021 (Ameryka)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u></p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa zamiast braku tej terapii [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczonych lekami biologicznymi w celu indukcji remisji rekomenduje się leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wedolizumabem [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości]; • infliksymabem lub adalimumabem zamiast certolizumabem pegol [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]; • ustekinumabem [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]; <p>nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol u tych chorych.</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano leków biologicznych i immunomodulatorów: jako leczenie indukcyjne i podtrzymujące zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumabu w skojarzeniu z tiopurynami zamiast monoterapii adalimumabem [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]. • infliksymabu w skojarzeniu z tiopurynami zamiast monoterapii infliksymabem [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jako leczenie indukcyjne zaleca się monoterapię lekiem biologicznym zamiast monoterapii lekami immunosupresyjnymi (tiopuryną) [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się możliwie wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego w skojarzeniu z immunomodulatorem lub w monoterapii. Nie zaleca się opóźnienia leczenia biologicznego do czasu stwierdzenia niepowodzenia leczenia 5-aminosalicylanem i/lub kortykosteroidami [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości].</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym rekomenduje się leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wedolizumabem ponad brak tego leczenia [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości dla indukcji i umiarkowanej jakości dla podtrzymania remisji]; • ustekinumabem ponad brak tego leczenia [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, należy rozważyć monoterapię metotreksatem w postaci podskórnej lub domięśniowej zamiast braku takiego leczenia w indukcji i podtrzymaniu remisji [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nie są zalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doustna monoterapia metotreksatem w indukcji i podtrzymaniu remisji [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]. • leczenie natalizumabem, zarówno w celu indukcji, jak i podtrzymania remisji [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. Terapia natalizumabem nie jest zalecana ze względu na przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) podczas stosowania tego leku oraz możliwość wyboru innego leczenia u chorych z ChLC. <p>U chorych z ChLC, u których nie są obecne przeciwciała przeciwko wirusowi Johna Cunninghama, którzy przywiązują dużą wagę do potencjalnych korzyści oraz niższą wagę do ryzyka wystąpienia PML i którzy będą monitorowani pod kątem dodatniego wyniku potwierdzającego obecność wirusa Johna Cunninghama, można rozważyć terapię natalizumabem;</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie tiopuryn w celu osiągnięcia remisji [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]. <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-alfa, w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wedolizumabem [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości]; • ustekinumabem [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infl ksymbab (wtórny brak odpowiedzi), w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wedolizumabem [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości]; • ustekinumabem [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]; • adalimumabem zamiast braku takiego leczenia [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. <p>W przypadku, jeśli w pierwszej linii stosowano leczenie ADA, istnieją pośrednie dowody sugerujące rozważenie terapii INF jako leku drugiej linii.</p> <p><u>Poziom dowodów i rekomendacji:</u> <u>Poziom rekomendacji:</u> <i>silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem;</i> <i>rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka.</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u> <i>dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i> <i>dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i> <i>dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i> <i>dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny.</i></p>
<p>FNC 2021 (Francja)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit</u></p> <p>U chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu bez niekorzystnych czynników prognostycznych ze steroidozależnością zalecana jest terapia inhibitorem TNF-alfa, u tych chorych nie jest rekomendowana terapia lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>U chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu bez niekorzystnych czynników prognostycznych ze steroidozależnością lub steroidoopornością zalecana jest terapia skojarzona inhibitorami TNF-alfa, a u chorych z nietolerancją korykosteroidów zalecana jest monoterapia inhibitorem TNF-alfa lub terapia skojarzona.</p> <p>U chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa, w przypadku niskiego minimalnego poziomu TNF-alfa i niestosowania adalimumabu, należy rozważyć optymalizację dawki dotychczasowego leczenia inhibitorem TNF-alfa, jeśli stosowanym lekiem był ADA, to należy rozważyć terapię skojarzoną z drugim inhibitorem TNF-alfa (INF).</p> <p>U chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa, jeśli występuje odpowiedni minimalny poziom przeciwciał anti-TNF, rekomenduje się leczenie ustekinumabem w monoterapii lub w skojarzeniu</p> <p><u>Poziom dowodów i rekomendacji:</u> <i>nie podano.</i></p>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p>NICE definiuje ciężką postać choroby jako bardzo zły stan ogólnego zdrowia oraz co najmniej jeden objaw, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu czy częste oddawanie płynnego stolca (co najmniej 3-4/dobę). Wg NICE definicja ta obejmuje chorych z wynikiem CDAI ≥ 300 (lub wskaźnikiem HB ≥ 8).</p> <p><u>Indukcja remisji</u></p> <p>U chorych należy rozważyć stosowanie AZA lub 6-MP jako terapii dodanej do korykosteroidów lub budezonidu. Należy rozważyć dodanie metotreksatu do korykosteroidów lub budezonidu u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia AZA lub 6-MP.</p> <p>Zaleca się rozważenie stosowania ADA lub INF w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. Ustekinumab jest zalecany jako alternatywa w leczeniu ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie/ utratą odpowiedzi lub nietolerancją/przeciwwskazaniami do leczenia konwencjonalnego lub TNF-alfa.</p> <p>Wedolizumab jest zalecany jako opcja w leczeniu ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wyłącznie w przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF-alfa lub nietolerancji/przeciwwskazań do takiego leczenia.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>Należy zaproponować terapię AZA lub 6-MP w monoterapii w celu utrzymania remisji, w przypadku wcześniejszego stosowania w skojarzeniu z korykosteroidem lub budezonidu w leczeniu indukcyjnym.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie AZA lub 6-MP w celu utrzymania remisji u osób, które na etapie indukcji remisji nie stosowały tych leków.</p> <p>Metotreksat powinien być rozważany wyłącznie u pacjentów, u których w leczeniu indukcyjnym konieczne było stosowanie metotreksatu lub po nietolerancji/przeciwwskazaniach do stosowania AZA lub 6-MP.</p> <p><u>Poziom dowodów i rekomendacji:</u> <i>nie podano.</i></p>

<p>NHS 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit</u></p> <p>Stosowanie infliksymabu lub adalimumabu jest zalecane u chorych z ciężką, aktywną postacią ChLC, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia standardowego (leczenie steroidami i/lub immunosupresyjne).</p> <p>Infliksymab lub adalimumab są zalecane jako I linia leczenia ciężkiej postaci ChLC. Nie ma bezpośrednich badań między tymi lekami, jednak wydaje się, że mają one równoważną skuteczność.</p> <p>Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa należy stosować do 12 mies. od rozpoczęcia leczenia lub do czasu niepowodzenia leczenia lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Po tym czasie leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku aktywnej choroby.</p> <p>U chorych z czynną postacią choroby z powikłaniami (przetoki), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania leczenia konwencjonalnego (w tym leczenie immunosupresyjne, antybiotykoterapia, drenaż) należy rozważyć stosowanie infliksymabu.</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie wedolizumabu w przypadku nietolerancji, niewystarczającej lub utraconej odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub brakiem tolerancji na terapię standardową lub w przypadku medycznych przeciwwskazań do takiego leczenia zaleca się stosowanie ustekinumabu.</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją na terapię standardową lub z medycznymi przeciwwskazaniami do takiego leczenia należy rozważyć terapię wedolizumabem.</p> <p>Leczenie UST można rozważyć u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub brak tolerancji na leczenie standardowe lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia.</p> <p><i>Poziom dowodów i rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>ECCO 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p><u>Leczenie indukcyjne</u></p> <p>U pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna zalecane jest stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w celu wywołania odpowiedzi klinicznej i remisji [słabe zalecenie, umiarkowana jakość danych].</p> <p>Stosowanie tiopuryn w monoterapii nie jest zalecane w indukcji remisji [słabe zalecenie, bardzo niska jakość dowodów].</p> <p>Zalecane jest stosowanie inhibitorów TNF (infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol) u pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie konwencjonalne [silne zalecenie, umiarkowana jakość danych naukowych].</p> <p>Nie jest zalecane stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z tiopurynami zamiast monoterapii adalimumabem w celu uzyskania remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie [słabe zalecenie, umiarkowana jakość danych].</p> <p>U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne i (lub) terapię anti-TNF u pacjentów zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab [silne zalecenie, wysokiej jakości dane naukowe]; • wedolizumab [silne zalecenie, umiarkowana jakość danych]. <p>U pacjentów, u których wcześniej nie powiodło się leczenie anti-TNF zalecane są na równi ustekinumab i wedolizumab [słabe zalecenie, bardzo niska jakość danych].</p> <p><u>Podtrzymanie remisji</u></p> <p>Kwas 5-aminosalicylowy zalecany jest w celu utrzymania remisji indukowanej farmakologicznie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [silne zalecenie, niska jakość danych].</p> <p>Tiopuryny są zalecane do utrzymania remisji u pacjentów z steroidozależną chorobą Leśniowskiego-Crohna [silne zalecenie, umiarkowana jakość danych].</p> <p>Niezalecane jest wczesne rozpoczęcie leczenia tiopuryną u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu utrzymania remisji. [słabe zalecenie, niska jakość danych]</p> <p>Metotreksat podawany pozajelitowo jest zalecany u pacjentów z steroidozależną chorobą Leśniowskiego-Crohna [słabe zalecenie, umiarkowana jakość danych].</p> <p>U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których uzyskano remisję po zastosowaniu leków anti-TNF, zaleca się leczenie podtrzymujące z zastosowaniem tego samego leczenia [silne zalecenie, umiarkowana jakość danych naukowych].</p> <p>Wedolizumab jest zalecany do stosowania u pacjentów, którzy uzyskali remisję po zastosowaniu wedolizumabu [silne zalecenie, umiarkowana jakość danych naukowych].</p> <p>Ustekinumab jest zalecany u pacjentów, którzy uzyskali remisję po terapii ustekinumabem [silne zalecenie, umiarkowana jakość danych].</p> <p>U pacjentów w remisji klinicznej po leczeniu anti-TNF nie ma obecnie wystarczających dowodów, aby zalecić lub odrzucić stosowanie proaktywnego monitorowania leków terapeutycznych w celu poprawy wyników klinicznych w porównaniu z rutynową opieką [słabe zalecenie, dane naukowe umiarkowanej jakości].</p> <p>U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których utracono odpowiedź na lek anti-TNF, nie ma obecnie wystarczających dowodów, aby zalecić lub odrzucić stosowanie monitorowania leków terapeutycznych w celu poprawy wyników klinicznych [słabe zalecenie, dane naukowe niskiej jakości].</p> <p>U pacjentów w długotrwałej remisji podczas leczenia podtrzymującego tiopuryną, zalecana jest kontynuacja leczenia ze względu na zwiększone ryzyko nawrotu po przerwaniu leczenia [słabe zalecenie, niska jakość danych].</p>

	<p>U pacjentów, u których uzyskano długotrwałą remisję po zastosowaniu infliksymabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, zalecana jest monoterapia infliksymabem [słabe zalecenie, bardzo niska jakość danych].</p> <p>U pacjentów, u których uzyskano długotrwałą remisję po zastosowaniu adalimumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, zalecana jest monoterapia adalimumabem [słabe zalecenie, niska jakość danych naukowych].</p> <p>Nie ma wystarczających danych naukowych, aby zalecić kontynuację lub zaprzestanie leczenia anty-TNF u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po osiągnięciu długotrwałej remisji. W związku z tym, decyzja o kontynuowaniu leczenia anty-TNF powinna być zindywidualizowana, a potencjalne konsekwencje (ryzyko i korzyści) powinny być omówione z pacjentem.</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> <i>silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem;</i> <i>rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka.</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u> <i>dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i> <i>dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i> <i>dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i> <i>dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny.</i></p>
<p>BSG 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit u dorosłych</u></p> <p><u>Leczenie wstępne umiarkowanej i ciężkiej ChLC krętniczo-kałniczej</u></p> <p>U chorych opornych na leczenie pomimo zastosowania optymalizacji dawki leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku biologicznego dokonuje się na podstawie profilu chorego, biorąc pod uwagę preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek [silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%].</p> <p>Terapia INF w skojarzeniu z tiopuryną jest skuteczniejsza niż monoterapia INF w indukcji i podtrzymaniu remisji w aktywnej postaci ChLC [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%].</p> <p>Terapię INF w skojarzeniu z metotreksatem można rozważyć w celu zmniejszenia immunogenności [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%].</p> <p>Wedolizumab należy rozważyć także u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Wybór leczenia u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi powinien być spersonalizowany dla każdego chorego [faza indukcji: silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; faza leczenia podtrzymującego: silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 95,5%].</p> <p>U chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa zaleca się stosowanie UST w indukcji i utrzymaniu remisji. Brak danych bezpośredniego porównujących UST z innymi lekami biologicznymi [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%].</p> <p>U chorych z ChLC często obserwowany jest nawrót choroby po zaprzestaniu stosowania glikokortykosteroidów. Zalecane jest szybkie rozpoczęcie leczenia ograniczającego glikokortykosteroidy. W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie AZA lub 6-MP w monoterapii [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości, poziom zgodności 100%].</p> <p>U chorych z ChLC terapię metotreksatem należy rozważyć u chorych po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami. Terapię metotreksatem należy rozważyć w celu podtrzymania remisji (w dawce ≥ 15 mg raz na tydzień). Podanie podskórne charakteryzuje się lepszą biodostępnością niż podanie doustne, szczególnie przy stosowaniu wyższych dawek [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 88,4%].</p> <p>U chorych z ChLC można rozważyć terapię skojarzoną infliksymabem z metotreksatem w celu zmniejszenia immunogenności [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%].</p> <p>Terapię wedolizumabem należy rozważyć u chorych z ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. [faza indukcji: silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; faza leczenia podtrzymującego: silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 95,5%].</p> <p>Jeśli u chorego należy zmienić leczenie z inhibitorów TNF-alfa na inną klasę leków wybór WED jako opcji terapeutycznej może być wykonany na podstawie indywidualnych czynników. Czynniki te obejmują: preferencje chorego, koszt terapii, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 97,8%].</p> <p>Ustekinumab jest zalecany u chorych z ChLC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w indukcji i utrzymaniu remisji. Brak danych bezpośrednio porównujących UST z innymi lekami biologicznymi [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%].</p> <p>Gdy wymagana jest zmiana leczenia z inhibitorów TNF-alfa na inną klasę leków wybór UST należy wykonać na podstawie indywidualnych czynników, obejmujących: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 97,8%].</p> <p>Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego należy rozważyć u chorych z ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej ze steroidozależnością, którzy stosują leki biologiczne, zwłaszcza w przypadku leczenia za pomocą trzech leków podczas immunosupresji. U takich chorych istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 97,8%].</p> <p>U chorych z aktywną postacią ChLC nie wykazano skuteczności aferezy leukocytowej i nie należy jej stosować [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 100%].</p>

	<p><u>Poziom rekomendacji:</u> <i>silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem; rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u> <i>dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego</i> <i>dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego</i> <i>dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego</i> <i>dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny</i></p>
<p>CAG 2019 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas terapii kortykosteroidami, tiopurynami lub metotreksatem zaleca się leczenie inhibitorami TNF-alfa [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>U chorych z aktywną postacią ChLC rozpoczynających leczenie inhibitorami TNF-alfa w celu wywołania całkowitej remisji zaleca się zastosowanie w terapii skojarzonej z tiopuryną [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości]. Stosowanie inhibitorów TNF-alfa korzystnie wpływa na parametry farmakokinetyczne [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych, którzy uzyskali odpowiedź objawową podczas leczenia indukcyjnego inhibitorami TNF-alfa, zaleca się kontynuowanie terapii inhibitorami TNF-alfa w leczeniu podtrzymującym w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>U chorych, którzy wykazują nieoptymalną odpowiedź na leczenie indukcyjne inhibitorami TNF-alfa, zaleca się rozważenie zwiększenia dawki w celu uzyskania całkowitej remisji [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie podtrzymujące inhibitorami TNF-alfa, w celu odzyskania całkowitej remisji rekomenduje się optymalizację dawki [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>Nie zaleca się zmiany leku na inny z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych z ChLC z dobrymi wynikami podczas stosowanego leczenia [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli pełnej remisji podczas leczenia standardowego (kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem) zaleca się leczenie UST [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U chorych z ChLC, u których uzyskano remisję podczas leczenia indukcyjnego UST zaleca się kontynuowanie leczenia UST w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wykazują steroidozależność i steroidooporność zaleca się terapię metotreksatem drogą pozajelitową w celu uzyskania całkowitej remisji [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>Terapię WED należy rozważyć u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas stosowania terapii inhibitorami TNF-alfa [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>W celu indukcji całkowitej remisji terapię WED należy rozważyć u chorych z ChLC, którzy nie osiągają lub nie utrzymują remisji objawowej bez konieczności stosowania kortykosteroidów podczas terapii inhibitorami TNF-alfa [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości].</p> <p>U chorych z ChLC, u których uzyskano odpowiedź objawową na leczenie WED w fazie indukcji, rekomenduje się kontynuowanie terapii WED w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas leczenia inhibitorami TNF-alfa, należy rozważyć zastosowanie UST [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>Jeśli uzyskano indukcję remisji za pomocą UST, to rekomenduje się stosowanie UST również w celu podtrzymania remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli pełnej remisji podczas leczenia standardowego (kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem) zaleca się leczenie WED [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>Zaleca się, aby zbadać chorych z ChLC pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie WED pomiędzy 10. a 14. tyg. terapii w celu ewentualnej modyfikacji leczenia [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych z ChLC, u których uzyskano remisję podczas leczenia indukcyjnego WED, zaleca się kontynuowanie leczenia WED w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> <i>silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem; rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka.</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u> <i>dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i> <i>dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i></p>

	<p>dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</p> <p>dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny.</p>
--	---

AGA – American Gastroenterological Association; BSG – British Society of Gastroenterology; CAG – Canadian Association of Gastroenterology; ECCO – European Crohn's and Colitis Organization; FNS – French National Consensus; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NHS – National Health Service; PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

W przeglądzie wytycznych klinicznych nie uwzględniono rekomendacji dotyczących UPA, co może być związane z faktem, iż w momencie ich przygotowywania lek ten nie był jeszcze zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.

We wszystkich odnalezionych wytycznych zalecenia przedstawiono łącznie dla postaci umiarkowanej i ciężkiej ChLC.

Lekami pierwszego wyboru w osiągnięciu remisji w chwili rozpoznania choroby, szczególnie w przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej, niezależnie od lokalizacji zmian zapalnych są doustne leki steroidowe o działaniu układowym [PTG-E 2021].

W przypadku niepowodzenia leczenia standardowego należy zastosować leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (np. azatiopryna) [PTG-E 2021, AGA 2021, ECCO 2020, NICE 2019] lub leki biologiczne (inhibitory TNF-alfa (infliksymab oraz adalimumab), wedolizumab, ustekinumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym [PTG-E 2021, NHS 2022, AGA 2021, FNC 2021, ECCO 2020, CAG 2019, NICE 2019].

Nie zaleca się przedłużonego leczenia steroidami ani stosowania dawek suboptymalnych. Ponadto, na każdym etapie terapii należy rozważyć leczenie chirurgiczne [PTG-E 2021].

Wedolizumab i ustekinumab są zalecane do stosowania u chorych nieleczonej lekami biologicznymi, nie ma istotnych różnic w skuteczności adalimumabu, ustekinumabu lub wedolizumabu stosowanych jako leki biologiczne pierwszej linii po niepowodzeniu leczenia standardowego [PTG-E 2021, AGA 2021].

Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym są skuteczniejsze od monoterapii, w szczególności u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby [PTG-E 2021, NHS 2022, AGA 2021, NICE 2019].

W leczeniu podtrzymującym lekami pierwszego wyboru są leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA, 6-MP). U chorych, u których remisję uzyskano za pomocą leków biologicznych, leczenie podtrzymujące należy kontynuować tymi lekami. U chorych z nietolerancją na leki z grupy tiopuryn zalecane jest stosowanie metotreksatu [PTG-E 2021, AGA 2021, EGHS 2020].

W przypadku nieskuteczności jednego z inhibitorów TNF-alfa, zaleca się rozważyć rozpoczęcie podawania alternatywnego leku tej grupy [AGA 2021, FNC 2021].

W wytycznych NHS 2022 oraz AGA 2021 wskazano, że leczenie wedolizumabem jest zalecane u dorosłych, u których wystąpił pierwotny brak odpowiedzi na leczenie lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa lub u których wystąpił wtórny brak odpowiedzi po poprzedniej odpowiedzi na leczenie infliksymabem.

W wytycznych NHS 2022, AGA 2021, FNC 2021, ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019 i NICE 2019 w przypadku niepowodzenia leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa zaleca się zastosowanie ustekinumabu.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego, Wrocław
Aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • steroidoterapia: „ty ko w zaostrzeniach” • immunosupresja: „utrzymanie remisji choroby” • leki biologiczne: „na 10 pacjentów z CD – 5 wymaga leczenia biologicznego”
Technologia najtańsza	<ul style="list-style-type: none"> • immunosupresja
Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> • immunosupresja • leki biologiczne

Ponadto, pani prof. Elżbieta Poniewierka wskazała, iż „utrata odpowiedzi na leczenie, objawy niepożądane, steroidooporność i steroidozależność, odczyny alergiczne” stanowią problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia. „Pacjenci z CD, którzy utracili odpowiedź na inne leki” mogą najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii, natomiast „pacjenci, którzy dobrze odpowiadają na inne leczenie” nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii. Pani prof. Elżbieta Poniewierka zaproponowała także rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów omawianym wskazaniu: patrz rozdz. 8. („Uwagi do zapisów programu lekowego”) niniejszej AWA.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 73), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.32: adalimumab, infliksymab, ustekinumab, wedolizumab;
- w ramach refundacji aptecznej (poziom odpłatności: ryczałt): budezonid, merkaptopuryna, mesalazyna, sulfasalazyna.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.32 [Obwieszczenie MZ]

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1050.1, blokery TNF - adalimumab							
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170167	1 944,00	2 041,20	1 088,64	bezpłatny	0
Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	1 wstrzykiwacz 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014243	646,92	679,27	544,32	bezpłatny	0
Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014250	1 036,80	1 088,64	1 088,64	bezpłatny	0
Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 80 mg	1 wstrzykiwacz 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem	05996537016087	1 036,80	1 088,64	1 088,64	bezpłatny	0
1050.3, blokery TNF - infliksimab							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	657,72	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	626,40	657,72	657,72	bezpłatny	0
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	657,72	bezpłatny	0
1107.0, Ustekinumab							
Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg	1 fio ka (30ml)	05909991307066	19 032,00	19 983,60	19 983,60	bezpłatny	0
Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512	13 176,00	13 834,80	13 834,80	bezpłatny	0
1176.0, Wedolizumab							
Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml	2 wstrzyk. po 0,68 ml	07038319122857	3 094,20	3 248,91	3 248,91	bezpłatny	0
Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	6 188,40	6 497,82	6 497,82	bezpłatny	0

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w latach 2014-2022, w ramach programu lekowego B.32 zrefundowano następujące substancje czynne: ADA, INF, UST i WED. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.32 [dane NFZ]

Substancja czynna	Liczba niepowtarzających się pacjentów								
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
ADALIMUMABUM – INJ. 1 MG	471	561	572	543	509	541	438	349	449
INFLIXIMABUM – INJ. 1 MG	497	536	604	754	940	1 011	915	1 069	1 265
USTEKINUMABUM – INJ. 1 MG	–	–	–	–	–	36	156	214	387
VEDOLIZUMABUM – INJ. 1 MG	–	–	–	–	–	30	214	401	531

Tabela 11. Koszty refundacji produktów leczniczych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.32 [dane NFZ]

Substancja czynna		2018 r	2019 r.	2020 r.	2021 r	2022 r.
ADALIMUMABUM - INJ. 1 MG	liczba pacjentów	565	594	499	424	525
	cena	41,52 PLN	13,37 PLN	7,42 PLN	4,89 PLN	3,98 PLN
	krotność rozliczona	363 961	404 280	283 565	280 356	464 470
INFLIXIMABUM - INJ. 1 MG	liczba pacjentów	1 143	1 221	1 135	1 315	1 484
	cena	10,17 PLN	6,51 PLN	3,84 PLN	2,92 PLN	2,78 PLN
	krotność rozliczona	2 118 882	2 284 366	2 115 894	2 474 815	3 245 052
5.08.09.0000147 VEDOLIZUMABUM - INJ. 1 MG	liczba pacjentów	–	30	215	402	533
	cena	–	11,03 PLN	11,44 PLN	10,34 PLN	15,99 PLN
	krotność rozliczona	–	17 700	307 800	679 200	929 316
USTEKINUMABUM - INJ. 1 MG	liczba pacjentów	–	36	156	214	388
	cena	–	22,95 PLN	49,21 PLN	53,04 PLN	48,79 PLN
	krotność rozliczona	–	13 740	78 060	96 280	210 615

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab (INF); • adalimumab (ADA); • wedolizumab (WED); • ustekinumab (UST) 	<p>„Wytyczne kliniczne wydane przez instytucje zagraniczne oraz polską organizację wskazują, że u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego, definiowanego jako uzyskanie niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji stosowanego leczenia, stosowanymi opcjami terapeutycznymi jest leczenie z udziałem leków biologicznych takich jak inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab), ustekinumab oraz wedolizumab.</p> <p>(...)</p> <p>Aktualnie w Polsce praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu lekowego B.32. (Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)), w ramach którego finansowane są leki: infliksymab, adalimumab, ustekinumab i wedolizumab. (...)</p> <p>W ramach Programu lekowego B.32. w przypadku braku odpowiedzi, nietolerancji rozpoczętego leczenia lub wystąpieniu działań niepożądanych dozwolona jest zmiana leku na inny dopuszczony w Programie lekowym.</p> <p>Populację docelową w niniejszym wniosku odzwierciedla grupa chorych zaklasyfikowanych do leczenia w ramach obowiązującego Programu lekowego B.32.</p> <p>Uwzględniając powyższe informacje, stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla UPA we wnioskowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki finansowane w ramach Programu lekowego B.32:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab; • adalimumab; • wedolizumab; • ustekinumab”. 	Wybór zasadny.

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z zaleceniami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA) oraz z opinią eksperta, ankietowanego przez Agencję (patrz. rozdz. 3.4.2 niniejszej AWA).

W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawca rozróżnił dwie subpopulacje pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna: chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego (CCF) oraz chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego (BF). Wnioskodawca wskazał, że „INF jest dostępny tylko w populacji CCF, ponieważ jest to pierwsza zatwierdzona terapia biologiczna w chorobie Leśniowskiego-Crohna, zatem nie odnaleziono badań skonstruowanych w taki sposób by móc porównać INF w populacji CCF” (komentarz analityka Agencji: prawdopodobnie pojawił się tu błąd edytorski i chodziło o populację BF). Należy jednak zauważyć, że dla porównania UPA vs INF, w ramach AE przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (nieuwzględniającej efektów zdrowotnych porównywanych terapii), a zapisy aktualnego programu lekowego nie zawężają stosowania INF wyłącznie do populacji BF. W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca powtórzył wcześniej przedstawioną argumentację dla przyjętego założenia (tj. uwzględnienia INF tylko w populacji CCF), natomiast dodatkowo wskazał, iż „same dane kosztowe, tj. dawkowanie INF jest takie samo w populacji CCF, jak i BF”.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była analiza porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynyb) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>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. Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</p> <p>Komentarz: w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji docelowej włączane będą badania dla szerszej populacji chorych z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem ChLC (chorzy z wynikiem w skali CDAI >220 pkt.).</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, dzieci	Populacja niezgodna z kryteriami kwalifikacji we wnioskowanym programie lekowym, w ramach którego możliwe jest włączenie jedynie pacjentów z ciężką postacią ChLC.
Interwencja	<p>Upadacetynyb zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvoq.</p> <p>Dawkowanie: Zalecana dawka indukcyjna UPA wynosi 45 mg QD przez 12 tygodni. Zalecana dawka podtrzymująca UPA wynosi 15 mg lub 30 mg QD, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego.</p> <p>Sposób podawania: Produkt leczniczy Rinvoq należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.</p>	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	<p>Leki biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab (ADA); • infliksymab (INF); • wedolizumab (WED); • ustekinumab (UST). <p>Dawkowanie zgodnie z programem lekowym Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) – załącznik B.32.</p> <p>Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p>	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • remisja endoskopowa; • odpowiedź endoskopowa; 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • wygojenie błony śluzowej; • odpowiedź na leczenie; • ocena aktywności choroby; • częstość występowania hospitalizacji z powodu ChLC; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. Ocena indukcji + leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Komentarz (1): do analizy włączano badania obserwacyjne wówczas, gdy brało w nich udział powyżej 50 chorych; • badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Brak uwag.
Inne kryteria	<p>Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile</p> <ul style="list-style-type: none"> • dotyczyły badań randomizowanych dotyczących UPA w analizowanej populacji; • zawierały wyniki dla dłuższych okresów obserwacji niż w badaniach włączonych w publikacjach pełnotekstowych. <p>Komentarz (2): Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wykazało brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji opublikowanych w pełnym tekście. W związku z powyższym rozważano włączenie abstraktów konferencyjnych, których badaną interwencją stanowiło UPA.</p>	Niezgodne z założonymi. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak uwag.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – porównanie pośrednie

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież* z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wyjściowe CDAI 220-450) z niewystarczającą/ brakiem odpowiedzi lub nietolerancją lub przeciwskazaniem do leczenia konwencjonalnego lub inhibitorem TNF-alfa lub innym lekiem biologicznym (tj. wedolizumab lub ustekinumab).	Niedopasowana populacja chorych (np. chorzy z przetokami).	Populacja niezgodna w kryteriach kwalifikacji we wnioskowanym programie lekowym, w ramach którego możliwe jest włączenie jedynie pacjentów z ciężką postacią ChLC. Ponadto do leczenia UPA w ramach wnioskowanego PL mogą być włączanie jedynie dorośli pacjenci.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • wedolizumab; • ustekinumab; • ryzankizumab; • adalimumab; • infl ksymb; • upadacytynib. 	Inne niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo; • aktywna interwencja terapii zaawansowanych (tj. badania bezpośrednio porównujące terapie biologiczne) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania jednoramienne, które nie mają komparatora; • leczenie konwencjonalne (np. azatiopryna) z lub bez 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		PLC i/lub leczenia wspomagającego; • nowe terapie bez danych z badań fazy 3 lub terapie rzadko stosowane (np. natalizumab); • terapie niezarejestrowane	
Punkty końcowe	• istotne wyniki skuteczności (wyniki CDAL, wyniki endoskopowe, profil bezpieczeństwa) na koniec okresu indukcji lub leczenia podtrzymującego dla jednej lub obu subpopulacji: z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej i/ lub biologicznej (wyniki przedstawione łącznie dla obu subpopulacji były akceptowalne w przypadku wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa); Komentarz (1): Wyniki indukcji powinny być przedstawione dla okresu indukcji zatwierdzonego przez EMA dla poszczególnych leków lub zbliżonego okresu (np. wyniki indukcji ADA należy raportować po ok. 4 tygodniach leczenia). Wyniki leczenia podtrzymującego należy przedstawić dla okresu ok. 1 roku stosowania terapii.	Wyniki skuteczności raportowane tylko w populacji ogólnej (tj. bez stratyfikacji względem wcześniejszej terapii konwencjonalnej lub biologicznej).	Brak uwag.
Typ badań	• badania RCT (fazy 3 lub 4); • randomizowane badania typu crossover i badania z randomizacją klastrową; • RCT obejmujące bezpośrednie porównania; • badania fazy 2 (jedynie w przypadku braku danych fazy 3+).	• długoterminowe badania przedłużone z zachowaną randomizacją (np. otwarte badania przedłużone badań randomizowanych); • badania jednoramienne lub otwarte; • badania typu treat-through (brak przedstawionych wyników na koniec etapu indukcji).	Brak uwag.

* W publikacji Watanabe 2012 i Watanabe 2020 włączono chorych w wieku ≥ 15 lat; w badaniach ADVANCE, MOTIVATE i FORTIFY włączono chorych w wieku ≥ 16 lat; wszystkie inne badania obejmowały chorych w wieku ≥ 18 lat.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Do AKL wnioskodawcy włączono niepublikowaną probabilistyczną metaanalizę sieciową (NMA), w ramach której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo UPA i innych technologii (m.in. ADA, INF, UST, WED).

Przegląd systematyczny w ramach analizy NMA wnioskodawcy przeprowadzono w następujących elektronicznych bazach danych: Embase; Medline (przez platformę Ovid); Econlit; The Cochrane Library, ACP Journal Club; dokumenty agencji oceny technologii medycznych; bazę danych ocen ekonomicznych NHS; bazę danych abstraktów dla przeglądów (ang. Database of Abstracts of Reviews of Effects).

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 20 lutego 2023 r. dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz 3 marca 2023 r. dla ostatniej aktualizacji NMA.

Selekcję badań zarówno dla przeglądu badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, jak również w ramach NMA przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały przy udziale trzeciego analityka na drodze dyskusji, do czasu osiągnięcia konsensusu, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wnioskodawca nie wskazał poziomu zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 15.09.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją:

- U-EXCEED (EMA 2023), dotyczące porównania UPA w dawce 45 mg względem PLC – leczenie indukcyjne;
- U-EXCEL (EMA 2023, ab. konf. Loftus 2022), dotyczące porównania UPA w dawce 45 mg względem PLC – leczenie indukcyjne;
- U-ENDURE (EMA 2023, ab. konf. Panes 2022), dotyczące porównania UPA w dawce 15 mg lub 30 mg względem PLC – leczenie podtrzymujące.

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących UPA z technologiami opcjonalnymi.

Ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 przeglądów systematycznych (w ramach których oceniany był m.in. UPA):

- Barberio 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności terapii biologicznych i małocząsteczkowych zarejestrowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna;
- Kerschbaumer 2020 – przegląd systematyczny bez metaanalizy, przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w leczeniu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym;
- Lucaciu 2020 – przegląd systematyczny przeprowadzony w celu podsumowania dostępnych danych i pozycjonowanie względem dostępnych terapii nowych leków małocząsteczkowych w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci IBD bez względu na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa;
- Ma 2019a – przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów JAK w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG);
- Rokkas 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności i tolerancji inhibitorów JAK w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna;
- White 2018 – przegląd systematyczny przeprowadzony w celu przeglądu najnowszych badań klinicznych nad doustnymi lekami celowanymi nowej generacji, które mogą odegrać rolę w leczeniu IBD.

Do metaanalizy sieciowej wnioskodawca włączył następujące badania:

- badanie U-ENDURE – RCT III fazy porównujące UPA vs PLC w podtrzymaniu remisji;
- badanie U-EXCEED – RCT III fazy porównujące UPA vs PLC w indukcji remisji;
- badanie U-EXCEL – RCT III fazy porównujące UPA vs PLC w indukcji remisji;
- badanie CHARM – RCT III fazy, porównujące ADA vs PLC w podtrzymywaniu remisji;
- badanie CLASSIC 1 – RCT II fazy, porównujące ADA vs PLC w indukcji remisji;
- badanie GAIN – RCT III fazy porównujące ADA vs PLC w indukcji remisji;
- badanie Watanabe 2012 – RCT fazy II/III, porównujące ADA vs PLC w indukcji remisji;
- badanie GEMINI 2 – RCT III fazy, porównujące WED vs PLC w indukcji i podtrzymywaniu remisji;
- badanie GEMINI 3 – RCT III fazy porównujące WED vs PLC w indukcji remisji;
- badanie VISIBLE 2 – RCT III fazy porównujące WED vs PLC w podtrzymaniu remisji;
- badanie Watanabe 2020 – RCT fazy III, porównującej WED vs PLC w indukcji i podtrzymywaniu remisji;

- badanie IM-UNITI – RCT III fazy porównujące UST vs PLC w podtrzymaniu remisji;
- badanie UNITI 1 – RCT III fazy porównujące UST vs PLC w indukcji remisji;
- badanie UNITI 2 – RCT III fazy porównujące UST vs PLC w indukcji remisji;
- badanie ACCENT 1 – RCT III fazy porównujące INF vs PLC w podtrzymywaniu remisji;
- badanie Targan 1997 – RCT porównujące INF vs PLC w indukcji remisji.

„Należy zauważyć, że badanie Chen 2020, zgodnie z podejściem autorów NMA, nie zostało ostatecznie analizowane w ramach metaanalizy sieciowej, ponieważ analizowaną populację w ww. badaniu stanowili wyłącznie chorzy pochodzący z Chin”.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
U-EXCEED EMA 2023 NCT03345836 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Międzynarodowe, wielośrodkowe (229, w tym Polska), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące UPA vs PLC w indukcji remisji. <ul style="list-style-type: none"> • liczba ramion: 3 (w ramach NMA nie uwzględniono pacjentów z grup open-label); • typ hipotezy: <i>superiority</i>; <ul style="list-style-type: none"> ▪ okres obserwacji – faza zaślepienia: 12 tyg.; <ul style="list-style-type: none"> ○ UPA 45 mg/d ○ PLC ▪ open-label: 12 tyg (od początku badania) <ul style="list-style-type: none"> ○ UPA 45 mg/d ▪ faza eksperymentalna: 12 tyg. (do 24. tyg. badania) interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ UPA 45 mg/d (pacjenci stosujący PLC w fazie zaślepienia); ○ UPA 30 mg/d (pacjenci stosujący UPA 45 mg/d w fazie zaślepienia); ○ UPA 30 mg (pacjenci stosujący UPA 45 mg/d w ramieniu open label). 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-75 lat; • rozpoznana, trwająca ≥ 3 miesiące ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowana jako: średnia dzienna częstość bardzo miękkich lub płynnych stolców ≥ 4 i/lub średnia dzienna ocena bólu brzucha ≥ 2 oraz dowody na zapalenie błony śluzowej, zdefiniowane jako SES-CD≥ 6 (≥ 4 dla chorych z izolowaną chorobą jelita krętego), z wyłączeniem obecności elementu zwięzającego); • niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na ≥ 1 lek biologiczny (tj. ADA, CER, INF, UST i/lub WED); <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • WZJG, nieokreślone zapalenie jelita grubego; • w przypadku chorych przyjmujących antybiotyki związane z ChLC: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nieprzyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym; • w przypadku chorych przyjmujących aminosalicylany: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nieprzyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym; • w przypadku chorych przyjmujących kortykosteroidy: przyjmowanie prednizonu lub dawki równoważnej >30 mg/dobę, budesonidu 9 mg/dobę lub nieprzyjmowanie kortykosteroidów przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym i nieprzyjmowanie stabilnej dawki przez ≥ 7 dni przed punktem wyjściowym; • w przypadku chorych przyjmujących MTX: nieprzyjmowanie MTX przez ≥ 42 dni przed punktem wyjściowym i nieprzyjmowanie stabilnej dawki przez ≥ 28 dni przed punktem wyjściowym; • powikłania ChLC: ropień (brzusny, okołoodbytniczy), objawowe zwężenia jelit, >2 całe brakujące segmenty następujących 5 segmentów: końcowego jelita krętego, prawej okrężnicy, poprzecznicy, esicy i lewej okrężnicy oraz odbytnicy, piorunujące zapalenie jelita grubego, toksyczne rozszerzenie okrężnicy lub jakiegokolwiek inne objawy, które mogą wymagać operacji podczas badania; • stomia lub torebka krętniczno-odbytnicza; • stany, mogące zakłócać wchłanianie leku, w tym między innymi zespół krótkiego jelita; 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna w 4. i 12. tyg.; • odpowiedź endoskopowa w 12. tyg.; • liczba pacjentów z AE's <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • remisja endoskopowa w 12. tyg.; • wygojenie błony śluzowej w 12. tyg.; • odpowiedź na leczenie w 2. i 12. tyg.; • aktywność choroby w 12. tyg.; • częstość występowania hospitalizacji związanych z ChLC w 12. tyg.; • jakość życia w 12. tyg.; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> chirurgiczna resekcja jelita w czasie ostatnich 3 miesięcy przed punktem wyjściowym lub >3 resekcje jelita w wywiadzie; Liczba pacjentów: 624 Grupa UPA (zasłepiona): 324; Grupa PLC (zasłepiona): 171 Grupa UPA (open-label): 129:	
U-EXCEL EMA 2023, ab konf. Loftus 2022 NCT03345849 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (209, w tym Polska), randomizowane, podwójnie zasłepione badanie porównujące UPA vs PLC w indukcji remisji. <ul style="list-style-type: none"> liczba ramion: 2; typ hipotezy: <i>superiority</i>; <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 12 tyg.; <ul style="list-style-type: none"> UPA 45 mg/d PLC Pacjenci, którzy nie uzyskają odpowiedzi klinicznej, będą stosować UPA w fazie 2 badania (nie przedstawiono opisu fazy 2) 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; rozpoznana, trwająca ≥ 3 miesiące ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowana jako: średnia dzienna częstość bardzo miękkich lub płynnych stolców ≥ 4 i/lub średnia dzienna ocena bólu brzucha ≥ 2 oraz dowody na zapalenie błony śluzowej, zdefiniowane jako SES-CD ≥ 6 (≥ 4 dla chorych z izolowaną chorobą jelita krętego), z wyłączeniem obecności elementu zwięźającego); niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na ≥ 1 terapię konwencjonalną lub i/lek biologiczny. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> WZJG, nieokreślone zapalenie jelita grubego; w przypadku chorych przyjmujących antybiotyki związane z ChLC: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nieprzyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym; w przypadku chorych przyjmujących aminosalicylany: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nieprzyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym; w przypadku chorych przyjmujących kortykosteroidy: przyjmowanie prednizonu lub dawki równoważnej >30 mg/dobę, budezonidu 9 mg/dobę lub nieprzyjmowanie kortykosteroidów przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥ 7 dni przed punktem wyjściowym; w przypadku chorych przyjmujących MTX: nieprzyjmowanie MTX przez ≥ 42 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥ 28 dni przed punktem wyjściowym; powikłania ChLC: ropień (brzuszny, okołodbytniczy), objawowe zwężenia jelit, >2 całe brakujące segmenty następujących 5 segmentów: końcowego jelita krętego, prawej okrężnicy, poprzecznicy, esicy i lewej okrężnicy oraz odbytnicy, piorunujące zapalenie jelita grubego, toksyczne rozszerzenie okrężnicy, lub jakiegokolwiek inne objawy, które mogą wymagać operacji podczas badania; stomia lub torebka krętniczno-odbytnicza; stany, mogące zakłócać wchłanianie leku, w tym między innymi zespół krótkiego jelita; chirurgiczna resekcja jelita w czasie ostatnich 3 miesięcy przed punktem wyjściowym lub >3 resekcje jelita w wywiadzie; Liczba pacjentów: 526 Grupa UPA (zasłepiona): 350; Grupa PLC (zasłepiona): 176.	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna w 4. i 12. tyg.; odpowiedź endoskopowa w 12. tyg.; <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> remisja endoskopowa w 12. tyg.; wygojenie błony śluzowej w 12. tyg.; odpowiedź na leczenie w 2. i 12. tyg.; aktywność choroby w 12. tyg.; częstość występowania hospitalizacji związanych z ChLC w 12. tyg.; jakość życia w 12. tyg.; profil bezpieczeństwa.
U-ENDURE	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (277, w tym Polska), randomizowane,	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; 	<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EMA 2023, ab. konf. Panes 2022 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	podwójnie zaślepienie badanie porównujące UPA vs PLC w podtrzymaniu remisji. • liczba ramion: 3; • typ hipotezy: <i>superiority</i> ; • okres obserwacji: 52 tyg.; • Interwencje: <u>Kohorta 1.:</u> ▪ UPA doustnie 30 mg/d do 12. tyg.; ▪ UPA doustnie 15 mg/d do 12. tyg.; ▪ PLC do 12. tyg.; <u>Kohorta 2.:</u> chorzy, którzy otrzymali 12-tygodniowe leczenie indukcyjne PLC i uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniach M14-431 lub M14-433, nadal otrzymywali PLC; <u>Kohorta 3.:</u> chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej po 12-tygodniowym leczeniu indukcyjnym UPA w dawce 45 mg, którzy otrzymali 12-tygodniowe przedłużone leczenie; UPA w dawce 30 mg i uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniach M14-431 lub M14-433, kontynuowali przyjmowanie UPA w dawce 30 mg QD;	• • uzyskanie odpowiedzi klinicznej lub ukończenie badania ⁹⁵ M14-431 (U-EXCEED) lub M14-433 (U-EXCEL). <u>Kryteria wykluczenia:</u> • WZJG, nieokreślone zapalenie jelita grubego; • uznanie chorego za nieodpowiedniego kandydata w opinii badacza; • aktywna lub przewlekła nawracająca infekcja, która w oparciu o ocenę badacza wyklucza chorego z udziału w badaniu; • dysplazja okrężnicy wysokiego stopnia lub nowotwór złośliwy zdiagnozowany podczas endoskopii przeprowadzonej podczas wizyty końcowej w badaniach M14-431, M14-433 lub badaniu podrzędnym 1 badania M14-430 (tydzień 52); <u>Liczba pacjentów: 526</u> Grupa UPA 30 mg/d: 168; Grupa UPA 15 mg/d: 169 Grupa PLC (zaślepienie): 165	• remisja kliniczna w 52. tyg. oraz remisja kliniczna w 100. tyg. (badanie U-ENDURE OLE); • głęboka remisja w 52. tyg.; • utrzymanie remisji klinicznej w 52. tyg.; • odpowiedź endoskopowa w 52. tyg.; • remisja endoskopowa w 52. tyg.; • wygojenie błony śluzowej w 52. tyg.; • odpowiedź na leczenie w 52. tyg.; • aktywność choroby w 52. tyg.; • częstość występowania hospitalizacji związanych z ChLC w 52. tyg.; • jakość życia w 52. tyg.; • profil bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.11 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.7.3 AKL wnioskodawcy.

W AKL wnioskodawca przedstawił porównania pośrednie wnioskowanej interwencji z komparatorami (ADA, INF, UST, WED) na podstawie dostarczonej probabilistycznej metaanalizy sieciowej. W AKL wnioskodawcy uwzględniono jedynie wyniki porównań dla wnioskowanej interwencji z ww. komparatorami.

„NMA przedstawiona została z uwzględnieniem wyników z podziałem na okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego w subpopulacjach chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego oraz chorych z niepowodzeniem leczenia konwencjonalnego dla następujących punktów końcowych dotyczących skuteczności:

- odpowiedź kliniczna;
- remisja kliniczna;
- odpowiedź endoskopowa;
- remisja endoskopowa.

Przedstawiono również wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem, obejmującej ocenę następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zakażenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia”.

Szczegółowy opis metodyki NMA przedstawiono w rozdz. 3.9.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane dla UPA oceniono z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdz. 3.7.2.3. AKL wnioskodawcy). Natomiast przeglądy systematyczne oceniono według skali AMSTAR II (patrz rozdz. 7.9. AKL wnioskodawcy). Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 16. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook (Risk of Bias 2)

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu
U-ENDURE	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne
U-EXCEL	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
U-EXCEL	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego w badaniu U-EXCEL oraz U-EXCEL jako niskie we wszystkich domenach, natomiast w badaniu U-ENDURE ze względu na brak przedstawienia utajenia kodu randomizacji ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niejasne.

Włączone do AKL wnioskodawcy przeglądy systematyczne oceniono jako przeglądy bardzo niskiej jakości (Ma 2019a, White 2018, Kerschbaumer 2020, Lucaci 2020) lub niskiej jakości (Rokkas 2021, Barberio 2023).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Dotychczas nie została opublikowana publikacja pełnotekstowa dla badań U-ENDURE i U-EXCEED oraz U-EXCEL. Na potrzeby niniejszego raportu wykorzystano dane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UPA zawarte w dokumencie EMA 2023 lub w ChPL Rinvoq. Dokument EMA uznano za wiarygodne źródło informacji, ponieważ stanowi on podstawę rejestracji leku w Unii Europejskiej”;
- „Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo UPA z ADA, WED, UST, INF w populacji docelowej. Dlatego też, zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, porównawcza ocena UPA względem komparatorów została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego. Należy przy tym podkreślić, że porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wysokiej jakości badania randomizowane (komentarz analityka: dla UPA (tj. badania U-ENDURE, U-EXCEED i U-EXCEL) nieopublikowane w postaci pełnotekstowej)”;
- „W przypadku oceny bezpieczeństwa UPA w okresie leczenia indukcyjnego możliwe było wyłącznie przedstawienie łącznych danych z badań U-EXCEED oraz U-EXCEL, w związku z taką prezentacją wyników w dokumencie EMA 2023”;
- „Sieć badań włączonych do NMA określić można jako rzadką, w związku z czym w przypadku części badań możliwe było uwzględnienie danych wyłącznie z populacji CCF² lub BF³. Biorąc to pod uwagę analizy przeprowadzone przy użyciu modelu RE⁴ mogłyby zostać uznane za niewiarygodne w odniesieniu do wartości 95% CrI. Należy jednak podkreślić, że w większości porównań dot. oceny skuteczności zastosowano model FE⁵, a model RE wybierano tylko w przypadku, gdy został uznany za bardziej dopasowany, co stanowi podejście konserwatywne”;
- „Różnice w mechanizmie działania leków analizowanych w ramach NMA, w kryteriach kwalifikacji do leczenia podtrzymującego (różnice w definicji odpowiedzi na leczenie indukcyjne) i metodologii badań prowadzą do powstania heterogeniczności w ocenie skuteczności PLC w okresie leczenia podtrzymującego. Pomimo tego, między innymi dzięki dokonaniu obliczeń parametru RD (np. zamiast OR), analiza ta stanowi alternatywną metodę minimalizacji heterogeniczności w porównaniach dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego. Zastosowanie takiego podejścia stanowi najbardziej racjonalne i wiarygodne podejście – porównania alternatywne, opierające się na analizie sekwencji leczenia NMA w fazie podtrzymania, w literaturze uznane są za wysoce niewiarygodne i nie dostarczające realistycznego długoterminowego porównania skuteczności leków”;

² CCF – pacjenci po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego;

³ BF – pacjenci po niepowodzeniu leczenia biologicznego;

⁴ RE – model efektów zmiennych (ang. random effect)

⁵ FE – model efektów stałych (ang. fixed effect)

- „Odnotowano różną długość trwania leczenia indukcyjnego w badaniach włączonych do NMA, która trwała od 4 do 12 tygodni. Należy jednak zauważyć, że wynika to wprost ze specyfiki choroby oraz licznych badań włączonych do NMA. Takie podejście było już wielokrotnie wykorzystywane w innych procesach, w tym analizach weryfikowanych przez NICE. Dodatkowo okres obserwacji, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności okresu indukcyjnego w NMA był zgodny ze schematami dawkowania UPA”;
- „Ocena endoskopowych punktów końcowych w NMA możliwa była tylko w przypadku UPA i UST ze względu na dostępność danych w włączonych badaniach, a zatem niemożliwe było porównanie skuteczności innych zaawansowanych terapii w ww. obszarze. Dodatkowo, dane dla UST przedstawione zostały dla dwóch dawek łącznie (UST ogółem zamiast UST w dawce 6 mg/kg i 130 mg), co utrudnia interpretację zależności dawka-odpowiedź na leczenie.”;
- „W badaniach włączonych do NMA dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano w niejednorodny sposób. W badaniu Targan 1997 nie umieszczono danych dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla każdego analizowanego ramienia osobno, tylko łącznie dla kilku dawek INF stosując stratyfikację według liczby zastrzyków INF (jeden lub dwa), które otrzymali chorzy. W związku z tym włączenie tego badania do analiz bezpieczeństwa nie zostało uznane za właściwe. W badaniach ACCENT 1 i CHARM nie zgłaszano również częstości występowania zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia podtrzymującego w podziale na grupy chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, ale łącznie dla chorych, którzy odpowiedzieli i nie odpowiedzieli na leczenie indukcyjne. To potencjalnie może prowadzić do błędnej interpretacji szacunków dotyczących INF i ADA. Ponadto, definicje punktów końcowych dot. bezpieczeństwa różnią się w poszczególnych badaniach (uwzględniano definicje przedstawione w badaniu, a w razie ich braku korzystano z definicji MedDRA). Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki NMA dotyczące analizy bezpieczeństwa powinny być interpretowane z ostrożnością”;
- „Nieściśności w analizie utraty danych z ramienia PLC odnotowane w publikacji Targan 1997 mogą zaniżać skuteczność PLC, co potencjalnie może wpływać na analizę na korzyść INF. Należy jednak podkreślić, że informacje te zostały uwzględnione we wnioskowaniu na temat skuteczności i bezpieczeństwa NMA przedstawionego w niniejszym raporcie”.
- Ograniczenia NMA
 - „Różnica w czasie trwania fazy indukcji wynika z różnic w czasie wystąpienia pierwszorzędowych punktów końcowych stosowanych terapii. ADA i INF mają 4-tygodniowy okres indukcji, WED charakteryzuje się 6-tygodniowym okresem indukcji. UST ma 8 – tygodniowy okres indukcji (choć pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany jest w 6 tygodniu), natomiast UPA i RIS charakteryzują się 12-tygodniowym okresem indukcji. Skuteczność terapii należy oceniać na końcu okresu indukcji, ze względu na wystąpienie głównego punktu końcowego, analizowanego na podstawie zgodnych z ChPL odpowiednich badań i ram czasowych, w których możliwe jest osiągnięcie pełnej skuteczności leczenia. W związku z tym w ramach niniejszego NMA porównywano wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych z badań na koniec okresów indukcji o różnym czasie trwania poszczególnych terapii”.
 - „Istnieją potencjalne różnice w charakterystyce chorych mogące wpłynąć na efekt leczenia, w tym: czas trwania choroby, wynik CDAI na początku badania, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), istnienie przetoki na początku leczenia oraz przyjmowanie terapii wspomagających/możliwych do stosowania wraz z badanym lekiem. Ponadto występują różnice w zakresie wcześniejszego leczenia terapiami zaawansowanymi w poszczególnych badaniach. Starsze badania nie obejmują chorych leczonych zaawansowanymi terapiami (np. Targan 1997) lub obejmują jedynie chorych z niepowodzeniem leczenia INF (np. GAIN), natomiast nowsze badania obejmują bardziej zróżnicowaną populację chorych, w tym chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa, leczeniem antyintegrynowym lub niepowodzeniem leczenia więcej niż 1 terapią zaawansowaną”.
 - „W ramach porównania pośredniego w fazie indukcji występują różnice w definicji punktów końcowych, tj. we wszystkich badaniach z wyjątkiem badania Targan 1997 i Chen 2020⁶ raportowano osiągnięcie wyniku CR-100. W NMA odpowiedź na leczenie definiowano jako

⁶ badanie *Chen 2020*, zgodnie z podejściem autorów NMA, nie uwzględniono w metaanalizie sieciowej, co zostało szczegółowo opisane w analizie statystycznej. Powodem wykluczenia niniejszego badania był fakt, iż w ramach jego kryteriów analizowano wyłącznie chorych z populacji azjatyckiej.

osiągnięcie wyniku CR-100. Natomiast ze względu na przedstawienie w badaniach Targan 1997 i Chen 2020 jedynie wyniku CR-70. Wynik CR-100 dla tych badań imputowano na podstawie wyniku CR-70”.

- „Istnieją również niespójne pomiary wyników endoskopowych w różnych badaniach. W ramach NMA definicja wyników endoskopowych dla badań UPA i RIS została dostosowana przy wykorzystaniu indywidualnych danych dla poszczególnych chorych, aby odpowiadała programom badań dot. UST, tj.: UNITI-1, UNITI-2 i IM-UNITI”.
- „Ponadto, istnieją rozbieżności w przedstawieniu wyników bezpieczeństwa. Na przykład w badaniu Targan 1997 nie raportowano zdarzeń niepożądanych w podziale na interwencje badaną i kontrolną. Natomiast w badaniach CHARM i ACCENT I w fazie leczenia podtrzymującego zdarzenia niepożądane raportowano łącznie dla chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w fazie indukcyjnej, mimo iż w skuteczność oceniano tylko dla chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne. Ten potencjalnie niespójny pomiar zdarzeń związanych z bezpieczeństwem jest znaczącym ograniczeniem”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Kryteria kwalifikacji pacjentów do badań U-ENDURE, U-EXCEED oraz U-EXCEL nie odpowiadają charakterystyce pacjentów z wnioskowanej populacji. We wnioskowanym programie lekowym do leczenia kwalifikowani mogą być pacjenci z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, natomiast w ww. badaniach włączani byli także pacjenci z postacią umiarkowaną.
- Do przeglądu przeprowadzonego w celu wykonania NMA w badaniach Watanabe 2012 oraz Watanabe 2020 włączano dorosłych oraz młodzież (15-80 lat), natomiast we wnioskowanym programie lekowym możliwe jest włączanie jedynie dorosłych pacjentów.
- W badaniach Watanabe 2012 oraz Watanabe 2020 100% uczestników badania stanowiła populacja Japońska.
- Brak badań długookresowych oraz skuteczności praktycznej dla skuteczności i bezpieczeństwa UPA.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy wskazano, iż badanie Chen 2020 nie zostało włączone do NMA ze względu na różnicę w charakterystyce analizowanej populacji chorych, „tj. włączano do niego wyłącznie chorych rasy azjatyckiej. Badanie prowadzone było w 15 ośrodkach w Chinach. Stanowi to istotną różnicę względem kryteriów włączenia do innych badań wykorzystywanych w NMA, w których populację badaną stanowili w większości (powyżej 90%) chorzy rasy białej”. Należy mieć jednak na uwadze, iż w publikacjach Watanabe 2012 oraz Watanabe 2020 wskazano, iż badania dotyczyły wyłącznie pacjentów rasy azjatyckiej (100% ośrodków zlokalizowanych w Japonii), jednak badania zostały włączone do NMA. W AKL wnioskodawcy nie odniesiono się do różnicy w charakterystykach pacjentów ww. publikacji względem pozostałych badań.

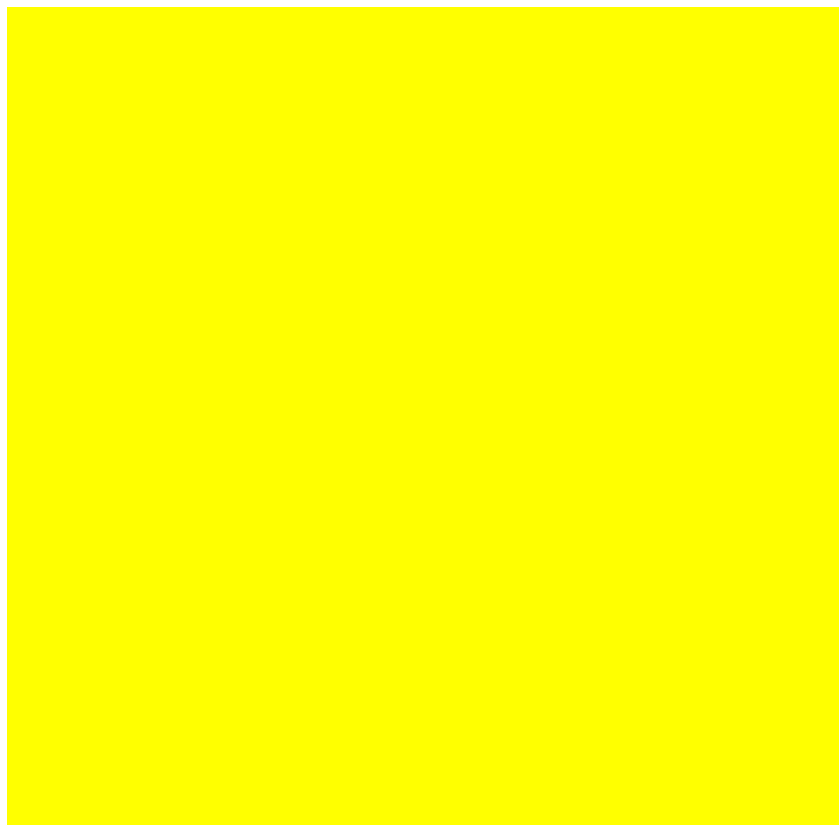
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki NMA (tj. porównanie wnioskowanej technologii z komparatorami). Wyniki badań U-ENDURE, U-EXCEED oraz U-EXCEL (UPA vs PLC; włączone do NMA) przedstawiono w rozdz. 3.12. AKL wnioskodawcy. Wyniki NMA przedstawiono dla części punktów końcowych w podziale na subpopulacje po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego oraz niepowodzeniu leczenia

biologicznego. Ze względu na metodykę NMA (metaanaliza probabilistyczna) wyniki przedstawiono z wykorzystaniem rankingu SUCRA.



Remisja kliniczna

Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. [Redacted]

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

Podtrzymanie remisji

[Redacted text block]

Tabela 18. [Redacted]

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

Remisja endoskopowa

Leczenie indukcyjne

[Redacted text]

Tabela 20. [Redacted]

Odpowiedź endoskopowa

Leczenie indukcyjne

[Redacted text]

Tabela 21. [Redacted]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego w AKL wnioskodawcy przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zakażenia;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Należy mieć na uwadze, iż wyniki NMA dotyczące bezpieczeństwa powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na heterogeniczność definicji punktów końcowych i analizowanych w badaniach populacji. W szczególności w AKL wnioskodawcy wskazywano na niepewności w badaniu Targan 1997 (INF vs PLC) w związku z niejednoznacznym uwzględnieniem utraty chorych w ramieniu PLC. „Autorzy NMA zauważyli, że wyniki dot. INF mogą być stronicze na korzyść INF z powodu braku danych w badaniu Targan 1997 dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla każdego analizowanego ramienia osobno, tylko łącznie dla kilku dawek INF oraz nieprawidłowości w zakresie raportowania danych w badaniu ACCENT I. W badaniu tym nie zgłaszano występowania zdarzeń niepożądanych wyłącznie u chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne, tylko łącznie u chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne i niereagujących na przyjmowaną terapię, co potencjalnie prowadzi do powstania znacznego błędu w szacunkach dotyczących bezpieczeństwa INF”.

Należy mieć na uwadze, iż porównanie UPA z INF przedstawiono wyłącznie w ramach podtrzymania remisji w zakresie: zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz ciężkich zakażeń.

Zdarzenia niepożądane

W ramach indukcji remisji UPA został oceniony w porównaniu z komparatorami jako technologia zajmująca piąte – najniższe miejsce w rankingu (SUCRA=26,50%) w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W ramach leczenia podtrzymującego „r

Tabela 22.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 23. [Redacted]

[Redacted]			
[Redacted]			

Ciężkie zakażenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca wyniki skuteczności dla porównania UPA vs PLC przedstawił w rozdz. 7.4 oraz 7.5 AKL.

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

Wnioskodawca jako źródła dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazał: EMA, ADRReports, FDA, URPLW MiPB, The U.S. National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register oraz WHO UMC. Jako datę wyszukiwania wskazano 30.03.2023 r.

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem upadacytynibu na podstawie danych FDA, które są zgodne z ChPL Rinvoq i obejmują:

- ciężkie zakażenia;
- nowotwory złośliwe (rak skóry niebędący czerniakiem);
- reakcje nadwrażliwości;
- perforacje przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowości hematologiczne;
- ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe;
- toksyczny wpływ dla zarodka i płodu;
- możliwości wykonywania szczepień.

„Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, badania diagnostyczne, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit”.

„Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, procedury medyczne i chirurgiczne, badania diagnostyczne”.

Analitik Agencji przeprowadził wyszukiwanie weryfikująco-aktualizujące komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.10.2023 r., na stronach EMA i URPL. Na stronie URPL odnaleziono komunikat dotyczący minimalizacji ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz śmiertelności, związanego ze stosowaniem inhibitorów kinaz janusowych (JAK).

Podsumowanie Komunikatu URPL⁷

U leczonych inhibitorami JAK pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), u których istnieją określone czynniki ryzyka, zaobserwowano zwiększoną, w porównaniu z inhibitorami TNF- α , częstość występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz śmiertelności.

Ryzyko to jest uważane za aspekt charakterystyczny dla leków z tej grupy (ang. class effects) oraz istotny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach do stosowania inhibitorów JAK w chorobach zapalnych i dermatologicznych.

Inhibitory JAK powinny być stosowane tylko wtedy, gdy nie jest dostępna odpowiednia alternatywna metoda leczenia u pacjentów:

- w wieku 65 lat i starszych;
- którzy palą tytoń obecnie lub palili go przez długi czas w przeszłości;
- z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub nowotworów złośliwych.

Inhibitory JAK należy stosować z ostrożnością u pacjentów z innymi niż wymienione powyżej czynnikami ryzyka ŻChZZ.

Zalecenia dotyczące dawkowania w niektórych grupach pacjentów z czynnikami ryzyka są w trakcie aktualizacji.

U wszystkich pacjentów zaleca się okresowe badanie skóry.

Lekarz wystawiający receptę powinien omówić z pacjentem ryzyko związane ze stosowaniem inhibitorów JAK.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Rinvoq

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvoq, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu upadacytynibem (ogółem) należą:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (przedstawione jako termin zgrupowany),
- trądzik.

Natomiast do działań niepożądanych często występujących ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) po leczeniu upadacytynibem należą:

- zapalenie oskrzeli,
- półpasiec,
- opryszczka,
- zapalenie mieszków włosowych,
- grypa,
- zakażenie układu moczowego,
- zapalenie płuc,
- rak skóry niebędący czerniakiem,
- niedokrwistość,
- neutropenia,
- limfopenia,
- pokrzywka,
- hipercholesterolemia,

⁷ Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Cibinqo (abrocycytynib), Jyseleca (filgotynib), Olumiant (baricytynib), Rinvoq (upadacytynib) i Xeljanz (tofacytynib) – Zaktualizowane zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz śmiertelności, związanego ze stosowaniem inhibitorów kinaz janusowych (JAK) z dnia 15.03.2023 r. https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Inhibitory%20JAK_0.PDF (dostęp: 12.10.2023 r.)

- hiperlipidemia,
- kaszel,
- ból brzucha,
- nudności,
- wysypka,
- zmęczenie,
- gorączka,
- zwiększona aktywność CPK we krwi,
- zwiększona aktywność AlAT,
- zwiększona aktywność AspAT,
- zwiększenie masy ciała,
- ból głowy.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących UPA z technologiami opcjonalnymi. Wyniki porównania pośredniego UPA z ADA, INF, UST oraz WED przedstawiono na podstawie przeprowadzonej NMA.

Głównymi ograniczeniami NMA były różnice w metodyce faz leczenia podtrzymującego, różnice w czasie trwania fazy indukcji, różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów oraz różnice w definicjach punktów końcowych.

Ponadto należy mieć na uwadze, iż kryteria kwalifikacji pacjentów do badań U-ENDURE, U-EXCEED oraz U-EXCEL (dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa UPA) oraz pozostałych badań włączonych do NMA nie odpowiadają charakterystyce pacjentów z wnioskowanej populacji. We wnioskowanym programie lekowym do leczenia kwalifikowani mogą być pacjenci z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, natomiast w ww. badaniach włączani byli także pacjenci z postacią umiarkowaną, co stanowi ograniczenie i wiąże się ze wzrostem niepewności wnioskowania na podstawie przedstawionej NMA w ocenianym wskazaniu.



W ramach przeprowadzonego wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego, analitycy Agencji nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych niż włączone do AKL wnioskodawcy.

Wyniki odnalezionych PS

W tabeli poniżej przedstawiono wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 26. Przeglądy systematyczne włączone do AKL wnioskodawcy

Badanie	Wnioski
Barberio 2023	Ryzankizumab zajął pierwsze oraz drugie miejsce w zakresie uzyskania remisji klinicznej odpowiednio dla dawek 1200 mg oraz 600 mg), na trzecim miejscu znalazł się UPA w dawce 45 mg/d.

Badanie	Wnioski
	<p>Ryzankizumab oraz upadacetynib wykazywały wyższość nad wedolizumabem w dawce 300 mg oraz nad certolizumabem w dawce 400 mg.</p> <p>W 15 badaniach obejmujących 4 016 chorych, w zakresie oceny utrzymania remisji choroby, UPA w dawce 30 mg raz na dobę zajął pierwsze miejsce; ADA w dawce 40 mg raz na tydzień drugie miejsce i INF 10 mg/kg Q8W trzecie miejsce.</p>
Rokkas 2021	<p>Najlepsze wyniki skuteczności i tolerancji osiągnął UPA w dawce 6 mg BID i 24 mg BID oraz FIL 200 mg OD (SUCRA 96,7%, 84,6% i 78,7%), w związku z tym mogą one odgrywać rolę terapeutyczną w ChLC i dlatego należy je poddać szczegółowej ocenie w dobrze zaprojektowanych RCT.</p> <p><u>Komentarz analityka:</u> w przeglądzie uwzględniono wyniki dla odmiennego dawkowania UPA niż wnioskowane.</p>
Kerschbaumer 2020	<p>Badanie fazy II mające na celu ustalenie dawki UPA wykazało kliniczną i endoskopową poprawę w umiarkowanej do ciężkiej postaci.</p> <p><u>Komentarz analityka:</u> w przeglądzie uwzględniono wyniki dla odmiennego dawkowania UPA niż wnioskowane, ww. badania nie włączono do AKL.</p>
Lucaciu 2020	<p>Najlepsze wyniki w terapii pierwszego i drugiego rzutu w leczeniu ChLC, niezależnie od wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa i jej skuteczności, wykazały inhibitory JAK, takie jak FIL i UPA. Jednak FIL wykazywał wyższe niż UPA wskaźniki odpowiedzi w populacji nieleczonej wcześniej biologicznie.</p> <p><u>Komentarz analityka:</u> w przeglądzie uwzględniono wyniki dla odmiennego dawkowania UPA niż wnioskowane.</p>
Ma 2019a	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono łącznie 12 badań RCT, z czego 5 dotyczyło ChLC.</p> <p>Leczenie inhibitorami JAK jest skuteczne w indukcji remisji u chorych z ChLC. Cztery badania oceniały skuteczność inhibitorów JAK jako terapii indukcyjnej w ChLC. Leczenie inhibitorem JAK wiązało się zarówno z remisją kliniczną, jak i odpowiedzią kliniczną w porównaniu z PLC. W dwóch badaniach oceniano endoskopowe wyniki leczenia (FITZROY, CELEST). Leczenie inhibitorem JAK nie było istotnie związane z odpowiedzią endoskopową lub remisją endoskopową.</p> <p>Leczenie inhibitorami JAK nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w porównaniu z PLC. Zaobserwowano jednak zwiększone ryzyko występowania zakażeń, w tym półpaśca u chorych leczonych inhibitorami JAK w porównaniu z PLC.</p>
White 2018	<p>W przeglądzie podkreślono, że stosowanie UPA w populacji chorych z ChLC wiąże się ze znaczną i trwałą redukcją markerów stanu zapalnego, a także osiągnięciem klinicznych oraz endoskopowych efektów terapeutycznych.</p> <p>Istnieje potrzeba bezpośrednich badań z istniejącymi metodami leczenia i długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.</p>

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

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce upadacetynibu (Rinvoq, UPA) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) w ramach programu lekowego”.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla UPA są leki finansowane obecnie w ramach Programu lekowego B.32 dotyczącego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna:

- adalimumab (ADA);
- infliksymab (INF);
- wedolizumab (WED);
- ustekinumab (UST).

W analizie wnioskodawcy zostały uwzględnione dwie populacje pacjentów:

- chorzy po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego – CCF (ang. conventional care failure); w której porównano UPA z: ADA, INF i WED;
- chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego – BF (ang. biologic failure), w której porównano UPA z: ADA, WED i UST.

Powołując się na wyniki uzyskane w AKL ([REDACTED], dane z literatury oraz badania odnalezione w wyniku przeglądu do jakości życia), dla porównania UPA z ADA, UST i WED, wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA, ang. cost utility analysis), w której oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Dla porównania UPA z INF wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost minimalization analysis), ponieważ „Z powodu braku odpowiednich danych nie było możliwe przeprowadzenie porównania UPA z INF w populacji BF (w badaniach dla INF nie uczestniczyli chorzy leczeni wcześniej biologicznie). [REDACTED]

[REDACTED] Zatem ostatecznie w niniejszej analizie odstąpiono od analizy CUA dla porównania UPA z INF i przedstawiono wyniki minimalizacji kosztów, tj. CMA (...) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.” Ponadto, wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

Analizy CUA oraz CMA przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Do obliczeń wykorzystano program MS Excel.

Analizy CUA i CMA przeprowadzono w dożywotnym (60-letnim) horyzoncie czasowym. Jako uzasadnienie wyboru długości horyzontu wnioskodawca wskazał, iż „nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego.” W analizie wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego. W modelu przyjęto, że długość cyklu wynosi 2 tygodnie.

Model wnioskodawcy składa się z 2 części:

- drzewa decyzyjnego – „które odzwierciedla okres indukcji leczenia oraz opcjonalny okres pozwalający osobom z opóźnioną odpowiedzią (tj. pacjentom, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej pod koniec indukcji) na otrzymanie dodatkowej dawki”; [REDACTED]

[Redacted text block]

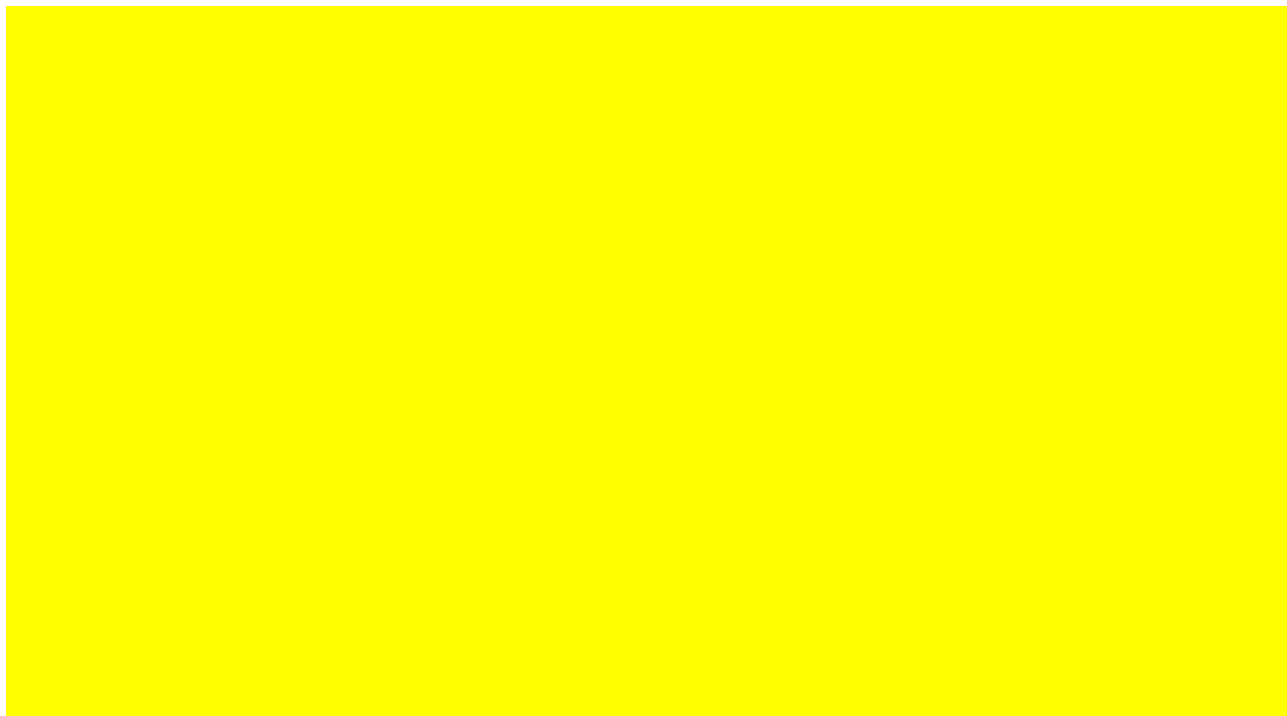
- modelu Markowa – „druga część zawiera cztery modele Markowa, które szacują długoterminowy przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna, w tym terapię podtrzymującą i fazy po utrzymaniu, wykorzystując dane z badań klinicznych”; wykorzystano 4 macierze:
 - na standardowej (niskiej) dawce leku biologicznego po uzyskaniu odpowiedzi;
 - na wysokiej dawce biologicznej po uzyskaniu odpowiedzi;
 - leczenie konwencjonalne po uzyskaniu odpowiedzi,
 - leczenie konwencjonalne po braku odpowiedzi,

W modelu Markowa uwzględniono [Redacted text] :

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Schematy przedstawiające struktury modeli przedstawiono na poniższych rycinach.



Zmiany pomiędzy stanami pacjentów mogą zachodzić w cyklach 2-tygodniowych. W modelu wnioskodawcy uwzględniono korektę połowy cyklu.

W analizie podstawowej AE wnioskodawcy założono, że część pacjentów w ramieniu UPA otrzyma dawkę eskalującą (wariant określony jako „UPA Blend”, „tj. mieszane ramię UPA w którym wstępnie określona część pacjentów rozpoczyna leczenie podtrzymujące od UPA 15 mg (a pozostali rozpoczynają od UPA 30 mg)”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

W populacji CCF:

- koszty leków:
 - w populacji CCF: UPA, ADA 80/40, ADA 160/80, WED i.v., WED s.c., UST;
 - w populacji BF: UPA, ADA 80/40, ADA 160/80, WED i.v., WED s.c., INF;
- koszty podawania leków (podawania podskórnego, podawania leku we wlewie dożylnym);
- koszty leczenia konwencjonalnego (grupy leków: aminosalicylany, glikokortykosteroidy, immunosupresanty);
- koszty leczenia w stanach zdrowia;
- koszty operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych;
- koszty leczenia działań niepożądanych (poważne zakażenia, gruźlica, chłoniak, nadwrażliwość, reakcja skórna);
- koszty monitorowania leczenia.

Koszty kwalifikacji do programu lekowego uznano za koszty nieróżniące.

Użyteczności stanów zdrowia

W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oszacowane na podstawie wyników z badań dla UPA. Uwzględniono również dane z badań Buxton 2007, Bodger 2009, NICE TA352 oraz NICE TA456 w ramach testowania alternatywnych użyteczności chorych w poszczególnych stanach zdrowia.

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 27. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

Parametr		Wartość / założenie	Źródło
Charakterystyka pacjentów	Wiek wejścia do modelu (lata)		
	Odsetek mężczyzn		
	Masa ciała chorych		
	Odsetek chorych z masą ciała ≤ 55kg		
	Odsetek chorych z masą ciała >55kg i ≤85kg -		

Parametr		Wartość / założenie		Źródło																																				
	Odsetek chorych z masą ciała >85kg																																							
Użyteczność		Tabela 28. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej <table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>																																						
Odsetek chorych stosujących dawkę eskalującą w fazie leczenia podtrzymującego		30,0%		NICE GID-TA10997, NICE TA456																																				
Substancja stosowana na II linii leczenia w modelu		UPA, ADA, INF, UST → WED s.c. WED → UST		Założenie wnioskodawcy																																				
Koszty																																								
UPA	koszt za opakowanie á 30 tabletek, bez RSS (z RSS)	15 mg		Założenie wnioskodawcy																																				
		30 mg																																						
		45 mg																																						
dawkowanie		Dawka indukcyjna: 45 mg/d przez 12 tyg. Przedłużenie indukcji: 30 mg/d przez 12 tyg. Dawka podtrzymująca: 15 mg/d (dawka standardowa) lub 30 mg/d (dawka eskalująca)		ChPL Rinvoq																																				
Koszty komparatorów		Tabela 29. Koszty komparatorów <table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja</th> <th>Koszt za 1 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>INF</td><td>2,80</td></tr> <tr><td>WED i.v.</td><td>16,29</td></tr> <tr><td>WED s.c.</td><td>11,31</td></tr> <tr><td>UST s.c.</td><td>82,97</td></tr> <tr><td>UST i.v.</td><td>71,64</td></tr> <tr><td>ADA</td><td>3,74</td></tr> </tbody> </table>		Substancja	Koszt za 1 mg	INF	2,80	WED i.v.	16,29	WED s.c.	11,31	UST s.c.	82,97	UST i.v.	71,64	ADA	3,74	Dane NFZ, Sprawozdania NFZ, Dane przetargowe																						
Substancja	Koszt za 1 mg																																							
INF	2,80																																							
WED i.v.	16,29																																							
WED s.c.	11,31																																							
UST s.c.	82,97																																							
UST i.v.	71,64																																							
ADA	3,74																																							
Koszt podania leku w ramach PL (PLN)	wlew dożylny	486,72		Zarządzenie Nr 69/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 21.04.2023 r.																																				
	podanie podskórne	0,00		Założenie wnioskodawcy																																				
Koszt leczenia konwencjonalnego (założenie jakie odsetki pacjentów je stosują)		Tabela 30. Koszty leków stosowanych w ramach leczenia konwencjonalnego <table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja</th> <th>Dobowa dawka (mg)</th> <th>Odsetek chorych</th> <th>Średni koszt dobowy NFZ (PLN)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>MES</td><td>2 410,25</td><td></td><td>0,66</td></tr> <tr><td>SUL</td><td>4 000,00</td><td></td><td>0,21</td></tr> <tr><td>BUD</td><td>7,50</td><td></td><td>2,03</td></tr> <tr><td>PRL</td><td>32,50</td><td></td><td>0,01</td></tr> <tr><td>PRE</td><td>32,50</td><td></td><td>0,25</td></tr> <tr><td>AZA (CCF)</td><td>125,91</td><td></td><td>0,01</td></tr> <tr><td>AZA (BF)</td><td>122,06</td><td></td><td>0,01</td></tr> <tr><td>MER (CCF)</td><td>89,93</td><td></td><td>0,00</td></tr> </tbody> </table>		Substancja	Dobowa dawka (mg)	Odsetek chorych	Średni koszt dobowy NFZ (PLN)	MES	2 410,25		0,66	SUL	4 000,00		0,21	BUD	7,50		2,03	PRL	32,50		0,01	PRE	32,50		0,25	AZA (CCF)	125,91		0,01	AZA (BF)	122,06		0,01	MER (CCF)	89,93		0,00	
Substancja	Dobowa dawka (mg)	Odsetek chorych	Średni koszt dobowy NFZ (PLN)																																					
MES	2 410,25		0,66																																					
SUL	4 000,00		0,21																																					
BUD	7,50		2,03																																					
PRL	32,50		0,01																																					
PRE	32,50		0,25																																					
AZA (CCF)	125,91		0,01																																					
AZA (BF)	122,06		0,01																																					
MER (CCF)	89,93		0,00																																					

Parametr	Wartość / założenie				Źródło
	MER (BF)	87,19		0,00	
	MET	2,86		2,71	
Monitorowania leczenia	2 920,32 PLN				Zarządzenie Nr 69/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 21.04.2023 r. (ryczałt za diagnostykę w programie leczenia pacjentów z ChLC)
Koszty leczenia w stanach zdrowia	Tabela 31. Koszty leczenia w stanach zdrowia				
	Wizyty i konsultacje lekarskie		Koszt pojedynczego świadczenia (PLN)		
	Konsultacja u gastrologa		44,00		
	Konsultacja u dietetyka		44,00		
	Konsultacja u chirurga		44,00		
	Wizyta pielęgniarki po zabiegu ileostomii		30,00		
	Wizyta pielęgniarki do spraw związanych z chorobą zapalną jelit		30,00		
	Konsultacja u psychologa		44,00		
	Konsultacja telefoniczna		37,00		
Konsultacja z farmaceutą		0,00			
Operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych	Tabela 32. Koszty operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych				
	Powikłanie		Wycena (PLN)		
	Infekcja pooperacyjna		2 781,00		
	Niedrożność jelita cienkiego/żołądka		7 085,00		
	Ropień śródbrzuszy		7 085,00		
Pooperacyjne powikłania zespolenia		6 019,67			
Leczenia działań niepożądanych	Tabela 33. Koszty leczenia działań niepożądanych				
	Działanie niepożądane		Wycena (PLN)		
	Poważne zakażenia		4 271,00		
	Gruźlica		1 839,00		
	Chłoniak		5 851,00		
	Nadwrażliwość		1 594,00		
Reakcja skórna		2 368,50			
		0,00			NICE TA456; Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30.03.2023 r.; Zarządzenie nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.03.2023 r.; Zarządzenie Nr 68/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18.04.2023 r.
		6 019,67			NICE TA456, Zarządzenie nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.03.2023 r.
		2 368,50			NICE TA456, Dane wnioskodawcy, Zarządzenie Nr 69/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 21.04.2023 r.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej CUA, populacja CCF: UPA vs ADA i WED

Parametr	z RSS/bez RSS				
	UPA	ADA80/40	ADA160/80	WED i.v.	WED s.c.
Perspektywa NFZ					
Koszt leczenia [PLN]					

Koszt inkrementalny [PLN]	█	█	█	█	█
Efekt [QALY]	█	█	█	█	█
Efekt inkrementalny [QALY]	█	█	█	█	█
ICUR [PLN /QALY]	█	█	█	█	█
Perspektywa wspólna					
Koszt leczenia [PLN]	█	█	█	█	█
Koszt inkrementalny [PLN]	█	█	█	█	█
Efekt [QALY]	█	█	█	█	█
Efekt inkrementalny [QALY]	█	█	█	█	█
ICUR [PLN /QALY]	█	█	█	█	█

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie UPA w miejsce ADA 80/40, ADA 160/80, WED i.v., WED s.c. w populacji CCF, █

Oszacowany ICUR wyniósł dla poszczególnych porównań:

- UPA vs ADA 80/40 █

- UPA vs ADA 160/80 █

- UPA vs WED i.v. █

- UPA vs WED s.c.: █

Oszacowana wartość ICUR, █

█ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast w █

█ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej CUA, populacja BF: UPA vs ADA, WED i UST

Parametr	z RSS/bez RSS					
	UPA	ADA80/40	ADA160/80	WED i.v.	WED s.c.	UST
Perspektywa NFZ						
Koszt leczenia [PLN]	█	█	█	█	█	█
Koszt inkrementalny [PLN]	█	█	█	█	█	█
Efekt [QALY]	█	█	█	█	█	█
Efekt inkrementalny [QALY]	█	█	█	█	█	█
ICUR [PLN /QALY]	█	█	█	█	█	█

Perspektywa wspólna						
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie UPA w miejsce ADA 80/40, ADA 160/80, WED i.v., WED s.c. i UST w populacji BF niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej), jest [REDACTED]

Oszacowany ICUR wyniósł dla poszczególnych porównań:

- UPA vs ADA 80/40 [REDACTED]
- UPA vs ADA 160/80 [REDACTED]
- UPA vs WED i.v. [REDACTED]
- UPA vs WED s.c. [REDACTED]
- UPA vs UST [REDACTED]

Oszacowane wartości ICUR, [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

CMA

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej CMA, populacja CCF: UPA vs INF

Parametr	z RSS/ bez RSS	
	UPA	INF
	Perspektywa NFZ	
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	
	Perspektywa wspólna	
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie UPA w miejsce INF jest [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla poszczególnych porównań (niezależnie od uwzględnienia RSS) wyniosły – patrz tabele poniżej.

Populacja CCF**Tabela 37. Wyniki analizy progowej dla populacji CCF [PLN]**

Opakowanie leku Rinvoq	Komparator	Cena progowa za opakowanie leku Rinvoq (upadacytynib)	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Rinvoq 15 mg	ADA 80/40		
Rinvoq 30 mg			
Rinvoq 45 mg			
Rinvoq 15 mg	ADA 160/80		
Rinvoq 30 mg			
Rinvoq 45 mg			
Rinvoq 15 mg	WED i.v.		
Rinvoq 30 mg			
Rinvoq 45 mg			
Rinvoq 15 mg	WED s.c		
Rinvoq 30 mg			
Rinvoq 45 mg			

Populacja BF**Tabela 38. Wyniki analizy progowej dla populacji BF [PLN]**

Opakowanie leku Rinvoq	Komparator	Cena progowa za opakowanie leku Rinvoq (upadacytynib)	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Rinvoq 10 mg	ADA 80/40		
Rinvoq 30 mg			
Rinvoq 45 mg			
Rinvoq 10 mg	ADA 160/80		
Rinvoq 30 mg			
Rinvoq 45 mg			
Rinvoq 10 mg	WED i.v.		
Rinvoq 30 mg			
Rinvoq 45 mg			
Rinvoq 10 mg	WED s.c		
Rinvoq 30 mg			
Rinvoq 45 mg			
Rinvoq 10 mg	UST		
Rinvoq 30 mg			
Rinvoq 45 mg			

Oszacowane wartości progowe, [] od wnioskowanej ceny zbytu netto oraz od efektywnej ceny zbytu netto (z uwzględnieniem RSS).

Wnioskodawca dla porównania UPA vs INF w subpopulacji CCF przeprowadził analizę CMA, w której wartości progowe dla dawek 15, 30, 45 mg Rinvoq (niezależnie od uwzględnienia RSS) wyniosły odpowiednio:

- z perspektywy NFZ: []
- z perspektywy wspólnej: []

Z powodu braku randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przeprowadził ranking CUR. Szczegóły znajdują się w rozdz. 8.2 AE wnioskodawcy.

Według oszacowań wnioskodawcy technologią o najmniejszym koszcie stosowania jest [REDACTED]

Populacja CCF

Cena maksymalna zbytu netto leku Rinvoq przy której koszt stosowania UPA nie jest wyższy od kosztu stosowania [REDACTED]

- dla opakowania 15 mg: [REDACTED]
- dla opakowania 30 mg: [REDACTED]
- dla opakowania 45 mg: [REDACTED]

Oszacowane ceny maksymalna są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Populacja BF

Cena maksymalna zbytu netto leku Rinvoq przy której koszt stosowania UPA nie jest wyższy od kosztu stosowania [REDACTED]

- dla opakowania 15 mg: [REDACTED]
- dla opakowania 30 mg: [REDACTED]
- dla opakowania 45 mg: [REDACTED]

Oszacowane ceny maksymalna są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkowe oraz wielokierunkowe analizy wrażliwości. W ramach analizy jednokierunkowej wnioskodawcy testowano alternatywne wartości parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wybranych wariantów analizy wrażliwości (3 w największym stopniu wpływające na wyniki). Wyniki, dla wariantów, których testowanie powodowało zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej zaznaczono pogrubioną czcionką. Wyniki perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami perspektywy NFZ. Szczegóły znajdują się w rozdz. 15.5 AE wnioskodawcy.

Wartości parametrów alternatywnych w ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania UPA vs INF zostały przedstawione poniżej w oddzielnych tabelach.

Tabela 39. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy (z RSS)

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ z RSS
		ICUR [PLN/QALY]
Populacja CCF		
UPA vs ADA 80/40		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs ADA 160/80		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ z RSS
		ICUR [PLN/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs WED i.v.		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs WED s.c.		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja BF		
UPA vs ADA 80/40		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs ADA 160/80		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs WED i.v.		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs WED s.c.		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs UST		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ z RSS
		ICUR [PLN/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariancie z RSS, [REDACTED]

Tabela 40. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy (bez RSS)

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ bez RSS
		ICUR [PLN/QALY]
Populacja CCF		
UPA vs ADA 80/40		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs ADA 160/80		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs WED i.v.		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs WED s.c.		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja BF		
UPA vs ADA 80/40		

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ bez RSS
		ICUR [PLN/QALY]
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs ADA 160/80		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs WED i.v.		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs WED s.c.		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UPA vs UST		
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariacie bez RSS, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem UPA w miejsce ADA, WED i UST miało uwzględnienie założeń dotyczących:

[REDACTED]

Tabela 41. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy dla analizy CMA, populacja CCF (UPA vs INF) z RSS

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ z RSS
		Koszt inkrementalny [PLN]
Wyniki analizy podstawowej		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ z RSS
		Koszt inkrementalny [PLN]

Tabela 42. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy dla analizy CMA, populacja CCF (UPA vs INF) bez RSS

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ bez RSS
		Koszt inkrementalny [PLN]
Wyniki analizy podstawowej		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem UPA w miejsce INF miało uwzględnienie założeń dotyczących:

Żaden z testowanych parametrów nie prowadził do zmiany wnioskowania.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	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?	NIE	Dla porównania UPA vs INF nie wykonano analizy ekonomicznej w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla większości porównań (tj. UPA vs ADA, UST i WED) wykonano CUA. Dla porównania UPA vs INF wybrano analizę CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności
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?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe oraz wielokierunkowe analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- „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.”
- „W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 5.1. Biorąc pod uwagę te założenia przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych obowiązujące w ramieniu interwencji, jak i w ramieniu komparatora (Rysunek 1. i Rysunek 2.). 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.”
- „W analizie podstawowej przedstawiono wyniki dla interwencji rozumianej jako UPA Blend, czyli uwzględniających, że część chorych otrzyma dawkę eskalującą.”
- „Porównanie z INF jest dostępne tylko w populacji CCF, ponieważ jest to pierwsza zatwierdzona terapia biologiczna w chorobie Leśniowskiego-Crohna, zatem nie odnaleziono badań skonstruowanych w takich sposób by móc porównać INF w populacji CCF. UST nie jest na ten moment refundowany w populacji CCF, zatem odstąpiono od przedstawienia wyników w tej populacji.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności dla porównania UPA vs ADA, UST i WED). Dla porównania UPA vs INF w subpopulacji CCF wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA). W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

W ramach AE dokonano porównania z właściwym zestawem technologii opcjonalnych dla subpopulacji CCF. Ze względu na zapisy aktualnego PL B.32 nieuwzględnienie porównania UPA vs UST w populacji CCF jest podejściem właściwym. Z kolei w porównaniu z technologiami opcjonalnymi przeprowadzonym w ramach subpopulacji BF wnioskodawca nie uwzględnił porównania UPA vs INF w subpopulacji BF (powołując się na brak badań), co zdaniem Analityków Agencji jest niewłaściwym podejściem, szczególnie biorąc pod uwagę, że dla tego porównania (tj. UPA vs INF) wykonano analizę CMA. Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień wskazał, że "same dane kosztowe, tj. dawkowanie INF jest takie samo w populacji CCF, jak i BF".

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

Ograniczeniem analizy był brak analizy ekonomicznej dla porównania UPA z INF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego.

Inne ograniczenie analizy stanowił: brak możliwości przeprowadzenia przez wnioskodawcę walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej ze względu na brak innych analiz ekonomicznych oraz brak długoterminowych badań oceniających skuteczność UPA. Kolejnym ograniczeniem było przyjęcie arbitralnego założenia odnośnie terapii stosowanych w II linii. Należy zauważyć, iż założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości, jednak wartości alternatywne również wskazano arbitralnie. Nie wskazano, czy podjęto próbę określenia terapii stosowanych w II linii leczenia ChLC na podstawie źródeł literaturowych czy opinii ekspertów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: danych literaturowych oraz arbitralnych założeń wnioskodawcy.

W związku z faktem, iż horyzont AE wnioskodawcy przekraczał okres obserwacji w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy i wykorzystanych następnie w ramach AE, konieczna była ekstrapolacja danych. Zdaniem analityków Agencji może to wpływać na niepewność oszacowań.

Ograniczenia wskazane w ramach AKL również mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowanych wyników AE wnioskodawcy. Należy podkreślić, że w ramach AKL uwzględniono badania, w których włączano pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką ChLC, natomiast wnioskowaną populację stanowią chorzy z postacią ciężką – stanowi to poważne ograniczenie AE, np. pod kątem użyteczności.

Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z danych NFZ, komunikatów DGL, Obwieszczenia MZ oraz założeń wnioskodawcy.

Dane kosztowe uwzględnione w analizie były aktualne na dzień złożenia wniosku. Na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA dostępne było nowsze Obwieszczenie MZ (tj. z dnia 30 sierpnia 2023 r.) niż obwieszczenie wykorzystane w analizach wnioskodawcy (tj. z dnia 20 kwietnia 2023 r.). Ze względu na brak istotnych zmian względem Obwieszczenia uwzględnionego w analizach wnioskodawcy, analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania oszacowań własnych z uwzględnieniem cen z Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r..

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w AE wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca testował wykorzystanie alternatywnych (skrajnych bądź zerowych) wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu celem sprawdzenia, czy uzyskane zostaną oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu. Wnioskodawca przedstawił wyniki przeprowadzonej walidacji wewnętrznej (szczegóły znajdują się w tabeli nr 44., rozdz. 11.1. AE wnioskodawcy).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego analiz ekonomicznych wnioskodawca odnalazł jedną publikację dotyczącą stosowania UPA w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej ChLC (NICE GUID-TA10997). Jednakże wnioskodawca wskazał, iż "Ze względu na wczesny etap oceny przez Brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych raportu NICE GUID-TA10997 do momentu złożenia wniosku nie opublikowano żadnych danych dotyczących uwzględnionego w powyższej analizie ekonomicznej modelu, którego struktura pozwoliłaby oszacować wyniki opłacalności stosowania UPA z komparatorami (INF, WED, ADA lub UST) w ocenianej jednostce chorobowej". W związku z tym walidacja konwergencji nie została przeprowadzona przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność wnioskowanej interwencji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskowaną populację podzielono na 2 subpopulacje: CCF oraz BF. W subpopulacji CCF uwzględniono komparatory ADA 80/40, ADA 160/80, WED s.c, WED i.v. oraz INF. W subpopulacji BF komparatory stanowiły ADA 80/40, ADA 160/80, WED s.c., WED i.v. oraz UST. Dla większości porównań przeprowadzono analizę CUA oraz dla jednego porównania (UPA vs INF w populacji CCF) wnioskodawca przeprowadził analizę CMA.

Oszacowane wartości ICUR wskazują

Wyniki analizy progowej wskazały, iż oszacowane wartości progowe od wnioskowanej ceny zbytu netto oraz od efektywnej ceny zbytu netto (z uwzględnieniem RSS).

Ograniczeniem analizy był brak przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla porównania UPA z INF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego (BF).

Inne ograniczenie analizy stanowił brak możliwości przeprowadzenia przez wnioskodawcę walidacji konwergencji ora, z walidacji zewnętrznej ze względu na brak innych analiz ekonomicznych oraz brak długoterminowych badań oceniających skuteczność UPA.

Ze względu na fakt, iż w AE wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i komparatorów zaczerpnięto z AKL wnioskodawcy, ograniczenia AKL mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy. Szczególną uwagę należy zwrócić na to, że wnioskodawca w ramach AKL włączył do analizy badania, w których poza pacjentami z postacią ciężką CHLC byli również włączani pacjenci z postacią umiarkowaną ChLC.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazały, iż

Analitycy Agencji na stronie NICE odnaleźli informację o analizie ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby wydania rekomendacji NICE 2023. W dokumencie NICE 2023 wskazano, iż przeprowadzono porównanie kosztów UPA względem WED i UST, w rocznym horyzoncie czasowym. Uwzględniono następujące koszty leczenia indukcyjnego i podtrzymującego. Wyniki porównania kosztów sugerują, że koszt UPA jest podobny lub niższy niż WED i UST.

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych upadacetynibu (Rinvoq) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna”.

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym (obejmującym okres: od stycznia 2024 r. do końca grudnia 2025 r.). Wnioskodawca wskazał, iż w AWB „wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego”. W AWB uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej.

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację, w której upadacetynib (UPA) nie jest refundowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu (założono brak stosowania wnioskowanej technologii oraz stosowanie ADA, INF, WED i UST). W scenariuszu nowym założono, że UPA będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji, w ramach wnioskowanego programu lekowego, oraz będzie przejmować część udziałów technologii aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.32 (tj. ADA, INF, WED i UST).

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od oszacowanej liczebności populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w tym: brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie danych:

- ze sprawozdań NFZ za lata 2016-2022, z których zaczerpnięto informacje o liczbie chorych leczonych w programie lekowym B.32 w poszczególnych latach tego okresu. Estymację na kolejne lata wykonano w 3 wariantach:
 - minimalnym: prognozę na lata 2023-2025 wykonano za pomocą trendu liniowego;
 - maksymalnym: prognozę na lata 2023-2025 wykonano za pomocą trendu wykładniczego;
 - prawdopodobnym: obliczonego jako średnią wartości z wariantu minimalnego i maksymalnego;
- ze Statystyk NFZ z 2021 r., które w wykorzystano do wyznaczenia odsetka pacjentów leczonych w programie lekowym B.32 i rozpoczynających nową linię leczenia – odsetek ten oszacowano na 41,5% chorych. „Wartość tę przyjęto do analizy jako odsetek chorych rozpoczynających nową linię leczenia w rocznej populacji leczonej w PL B.32. Przyjęto przy tym, że populacja chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.32 obejmuje nowych chorych (I linia leczenia) oraz chorych zmieniających terapię (II linia leczenia i kolejne)”.

Oszacowanie udziałów

„W analizie uwzględniono roczne udziały terapii na podstawie liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami w scenariuszu istniejącym. W scenariuszu nowym założono natomiast, że UPA jako piąta technologia nowej refundowana w Programie lekowym B.32 osiągnie 1/5 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków (WED, ADA, UST lub INF), tj. 20%, przy czym udziały UPA będą rosły stopniowo w ramach krzywej wejścia (zgodnie z założeniami analizy podstawowej stabilizacja udziałów nastąpi

w 2. roku horyzontu czasowego). W analizie założono także, iż w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.32 UPA będzie przejmować udziały proporcjonalnie od wszystkich leków refundowanych w programie”.

Tabela 44. Oszacowanie udziałów poszczególnych terapii

Substancja	Udziały w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.32		
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
		I rok	II rok
UPA	0%	10,00%	20,00%
ADA	17,86%	16,07%	14,29%
INF	50,70%	45,63%	40,56%
WED	18,20%	16,38%	14,56%
UST	13,24%	11,92%	10,59%

Koszty

Kategorie kosztów uwzględnione w AWB zaczerpnięto z AE wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA), uwzględniono:

- koszty leków, w tym UPA;
- koszty podania leków.

W AWB wnioskodawcy „uwzględniono jedynie koszty ponoszone przez chorych leczonych w Programie lekowym B.32 (przyjęto, że koszty leczenia standardowego ponoszone w całej wnioskowanej populacji po zakończeniu leczenia w programie są takie same w scenariuszu istniejącym oraz nowym). W związku z tym w analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie uwzględniono także kosztów monitorowania leczenia (koszt ponoszony przez wszystkich chorych leczonych w programie w tej samej wysokości bez względu na stosowaną terapię), a także kosztów zależnych od stanu zdrowia, operacji oraz leczenia działań niepożądanych (przyjęto, że chorzy leczeni w programie są w na tyle dobrym stanie zdrowia, że w ich przypadku ponoszone są podobne koszty w ramach wymienionych kategorii bez względu na rodzaj zastosowanego leczenia). Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych”.

„W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku”. Wnioskodawca założył, iż równy odsetek pacjentów będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach, tj. w każdym kolejnym miesiącu leczenie rozpocznie 1/12 rocznej populacji docelowej.

„Choremu, który rozpocznie terapię w lipcu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 12 miesięcy terapii, w drugim roku koszt od 13 do 24 miesiąca terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 6 miesiącu roku, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 7 miesięcy terapii w modelu, w drugim roku BIA koszt od 8 do 19 miesiąca modelu itd.” Liczbę możliwych miesięcy leczenia chorego w pierwszym roku w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia (wyrażoną jako sumę iloczynów wartości odsetka chorych włączanych do leczenia w danym miesiącu i liczby możliwych miesięcy leczenia w 1. roku AWB) oszacowano na 6,5 mies. („Liczba ta obrazuje, ile średnio miesięcy leczenia otrzymuje chory rozpoczynający leczenie w pierwszym roku analizy”). Następnie wyznaczono „odsetek realnych miesięcy leczenia do pełnego roku oszacowany jako iloraz realnej liczby możliwych miesięcy leczenia (6,5) oraz liczby miesięcy w roku (12). Odsetek ten wyniósł 54,17%. Tym samym w ramach niniejszej analizy oszacowania wydatków budżetowych dla chorych rozpoczynających leczenie zarówno w pierwszym jak i drugim roku oraz kontynuujących leczenie w drugim roku skorygowane zostały o przedstawiony powyżej odsetek. Natomiast chorzy, którzy rozpoczęli leczenie w pierwszym roku jednak nie naliczono im kosztów pierwszego roku leczenia uwzględnieni zostali w oszacowaniach wydatków budżetowych dla chorych kontynuujących leczenie w drugim roku. Naliczono im w drugim roku koszt pierwszego roku skorygowany o odsetek 45,83%” (tj. $1-54,17\%=45,83\%$). Szczegóły przedstawiono w tabeli 14. i rozdz. 2.6.5. AWB wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0**	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

* We wnioskowanym wskazaniu

** Wnioskodawca wskazał, iż „Twórcy raportu na moment tworzenia analiz nie posiadali żadnych informacji na temat możliwych wiekości populacji chorych stosujących UPA w ramach badań klinicznych lub innych sposobów finansowania” w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

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

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. 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?	?	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie polskich danych i uzasadnione. Należy jednak zwrócić uwagę, iż oszacowania dotyczące liczebności populacji, w której będzie stosowany UPA w scenariuszu rozpoczynającej nową linię leczenia (I lub kolejną linię) w programie lekowym B.32 w latach 2016-2022. Tym samym oszacowania dotyczące UPA oparto na liczebności pacjentów kwalifikujących się w minionych latach do leczenia ADA, INF, UST lub WED. Przyjęte założenie może nie uwzględniać pacjentów, którzy nie mogą / nie chcą być leczeni inhibitorami TNF alfa (INF, ADA) czy WED lub UST (patrz też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
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	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez UPA nie jest możliwe (patrz. też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib) nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zgodnie z oszacowaniami AWB wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących UPA (analiza podstawowa) wyniesie [redacted] Wniosek refundacyjny dotyczy opakowań leku Rinvoq zawierającego 15 mg UPA á 28 tabletek, 30 mg UPA á 28 tabletek oraz 45 mg UPA á 28 tabletek. Uwzględniając sposób dawkowania wskazany we wnioskowanym programie lekowym (dawka indukcyjna: 45 mg/d przez 12 tyg.) na zaspokojenie przyszłych potrzeb związanych z objęciem refundacją wnioskowanej technologii potrzebnych będzie [redacted] [redacted] Natomiast w ramach wniosku refundacyjnego wnioskodawca zadeklarował dostarczenie odpowiednio [redacted] [redacted] Należy jednak zauważyć, iż dawkę 45 mg UPA można otrzymać stosując jednocześnie tabletki á 15 mg i 30 mg UPA lub 3 tabletki á 15 mg UPA. Wnioskodawca zadeklarował dostarczenie odpowiednio [redacted] [redacted] Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw poszczególnych dawek UPA pozwolą na pokrycie zapotrzebowania podstawowego leczenia indukcyjnego. Natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego PL i ChPL Rinvoq, w terapii chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, dawka indukcyjna może zostać przedłużona na kolejne 12 tyg. z zastosowaniem dawki 30 mg UPA. Następnie, zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta. W związku z tym, że wnioskodawca nie oszacował liczby /odsetka pacjentów, u których konieczne będzie przedłużenie fazy indukcji oraz u których będą w ramach leczenia podtrzymującego stosowane dawki 15 mg UPA i 30 mg UPA, niemożliwym jest stwierdzenie czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie bezpłatny dla pacjentów, ze względu na finansowanie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ze względu na finansowanie ze środków publicznych upadacytynibu w innych wskazaniach niż aktualnie oceniane, będzie on dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1244.0 Upadacytynib.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 6. AWB wnioskodawcy):

- „W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną uwzględniono dane ze Statystyk NFZ oraz Sprawozdań NFZ. Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania 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”;
- „W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. (**komentarz analityka Agencji**: w AWB wnioskodawcy). Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Rinvoq zawierające 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu po 15 mg upadacytynibu”.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

W AWB wnioskodawcy, na stronie 17 znajduje się niedokończone zdanie, co uniemożliwia zapoznanie się z całościowym opisem przeprowadzonej estymacji liczebności populacji docelowej na kolejne lata.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. Oszacowania populacji docelowej oparto na liczebności pacjentów rozpoczynających nową linię leczenia (tj. pierwszą lub kolejną linię) w ramach aktualnego programu lekowego B.32 w latach 2016-2022. W związku z tym, uwzględniono pacjentów kwalifikowanych do leczenia inhibitorami TNF alfa (INF, ADA) czy WED lub UST. Należy zwrócić uwagę, iż wnioskowany UPA jest inhibitorem JAK i jak wskazał wnioskodawca w ramach APD „UPA jest pierwszym inhibitorem JAK wskazanym w leczeniu ChLC”. Ponadto, UPA w przeciwieństwie do aktualnie refundowanych leków w ramach PL B.32 podawany jest doustnie, natomiast INF podawany jest dożylnie, ADA: podskórnym, a WED i UST: podskórnym lub dożylnym. W związku z tym do wnioskowanego programu lekowego mogliby być włączani pacjenci, którzy obecnie nie kwalifikują się (np. ze względu na przeciwwskazania do stosowania inhibitorów TNF alfa, UST czy WED) lub nie mogą / nie chcą stosować aktualnie dostępnych terapii (np. ze względu na sposób podania leku). Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień wskazał: „Szacowany przyrost populacji obejmuje także chorych, którzy nie mogą / nie chcą być leczeni inh. TNF alfa (INF, ADA) czy WED lub UST, ponieważ bazując na danych historycznych pośrednio uwzględnia się takie same wyzwania jakie miały inne terapie wchodzące stopniowo do Programu lekowego B.32. Przykładowo dane dla liczby chorych po rozpoczęciu refundacji UST uwzględniają fakt, że część chorych wcześniej nie mogła być leczona innymi lekami”. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskodawca nie podjął próby oszacowania liczebności populacji, która nie może / ma przeciwwskazania do stosowania ADA, INF, UST czy WED, ale kwalifikowałaby się do terapii USP w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskodawca liczebność populacji docelowej oszacował na podstawie danych Sprawozdań NFZ za lata 2016 – 2022 (patrz rozdz. 2.5.2. AWB wnioskodawcy i rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA). W rozdz. 3.3. (tabela nr 4.) niniejszej AWA przedstawiono natomiast dane NFZ udostępnione AOTMiT: liczebności pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.32 były niższe niż te, przedstawione przez wnioskodawcę. W związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych wykorzystujących dane NFZ udostępnione Agencji.

Ekspertka kliniczna ankietowana przez Agencję, wskazała liczbę nowych zachorowań we wnioskowanym wskazaniu w ciągu roku w Polsce na 5/100 000 (patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Natomiast na podstawie otrzymanej opinii nie można oszacować liczebności pacjentów stosujących UPA w scenariuszu nowym AWB ani udziałów poszczególnych leków finansowanych w ramach aktualnego programu lekowego B.32.

Wnioskodawca arbitralnie założył, iż UPA osiągnie 20% rynku na koniec II roku refundacji („UPA jako piąta technologia refundowana w Programie lekowym osiągnie 1/5 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie”). Założono, że UPA będzie przejmował udziały proporcjonalnie od wszystkich leków refundowanych w programie. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne udziały UPA (tj. 10% i 30%), jednak nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych wartości.

Zgodnie z danymi NFZ udostępnionymi Agencji, w ramach realizacji programu lekowego B.32, pacjentom z chorobą Leśniowskiego-Crohna zrefundowano: ADA, INF, UST i WED (patrz rozdz. 3.5. niniejszej AWA). Ze względu na sposób dawkowania poszczególnych leków (m.in. dawkowanie uzależnione od masy ciała chorego: INF, UST; możliwość modyfikowania dawki), dostępne różne dawki/wielkości opakowań poszczególnych leków oraz możliwość zmiany terapii w ramach PL B.32 na inną, oszacowanie udziałów poszczególnych terapii aktualnie stosowanych w PL B.32 na podstawie danych udostępnionych Agencji przez NFZ wiązałoby się z licznymi ograniczeniami i dużą niepewnością. W związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych wykorzystujących dane NFZ udostępnione Agencji.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

Na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA dostępne było nowsze obwieszczenie MZ (tj. z dnia 30 sierpnia 2023 r.) niż obwieszczenie wykorzystane w analizach wnioskodawcy (tj. z dnia 20 kwietnia 2021 r.). Jednakże w oszacowaniach AWB (a także AE wnioskodawcy, z której zaczerpnięto dane dotyczące kosztów) ceny ADA, INF i WED zaczerpnięto z innych źródeł: danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych), sprawozdań NFZ, danych przetargowych. Natomiast koszt UST zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ, jednakże zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (tj. z dnia 30 sierpnia 2023 r.), ceny refundowanych prezentacji UST nie uległy zmianie względem danych wykorzystanych w AWB wnioskodawcy.

Zgodnie z danymi NFZ udostępnionymi Agencji koszt za 1 mg INF w 2022 r. wyniósł 2,78 PLN, a koszt za 1 mg ADA: 3,98 PLN. W AWB wnioskodawcy uwzględniono nowsze dane kosztowe za 1 mg INF i ADA, tj. z ostatniego dostępnego miesiąca: lutego 2023 r. (INF: 2,80 PLN; ADA: 3,74 PLN). W odniesieniu do WED, wnioskodawca w AWB uwzględnił kwotę refundacji za 2022 r. osobno dla dawek dawki WED: 300 mg i 108 mg, natomiast dane NFZ udostępnione Agencji pozwalają na wskazanie kwoty refundacji WED bez podziału na zrefundowane dawki (patrz rozdz. 3.5. niniejszej AWA). W związku z tym, iż wnioskodawca wykorzystał nowsze dane dotyczące kosztów INF i ADA, niż zostały udostępnione Agencji oraz brak alternatywnych danych kosztowych dotyczących poszczególnych dawek WED, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ następujących parametrów na wyniki analizy:

- alternatywne koszty podania leku we wlewie dożylnym w ramach PL;
- uwzględnienie kosztu podskórnego podania leku w ramach PL;
- alternatywny odsetek chorych rozpoczynających leczenie w ramach PL;
- alternatywny odsetek kosztów ponoszonych w pierwszym w stosunku do kosztu rocznego;
- uwzględnienie alternatywnej masy ciała chorych:
 - w populacji CCF;
 - w populacji BF;
- alternatywne odsetki udziałów UPA na koniec analizy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych oraz wariantów analizy wrażliwości, które miały największy wpływ na wyniki AWB względem analizy podstawowej w wariancie z RSS.

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy, wyniki inkrementalne [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy, szczególnie dotyczących przyszłych udziałów UPA. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji testowane w analizie wariantów skrajnych

W ramach wcześniej ocenianych przez AOTMiT wniosków refundacyjnych dotyczących wnioskowanego wskazania, zakładano, że oceniane technologie będą przejmowały udziały substancji refundowanych w danym czasie w ramach programu lekowego B.32 lub BSC, w przypadku, gdy w danej subpopulacji nie było wówczas refundowanej aktywnej technologii. We wniosku refundacyjnym dotyczącym WED z 2021 r. (AWA Entyvio), podobnie, jak w niniejszym wniosku, uwzględniano koszty leków i koszty podania leków.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Rinvoq (upadacytynib) do finansowania w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna”.

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano,



Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych w okresie 2 lat.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego programu lekowego, zgłoszone przez eksperta, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 49. Uwagi eksperta klinicznego do wnioskowanego programu lekowego

Oceniany program lekowy	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego, Wrocław
Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie	„Celem bardziej jasnej interpretacji zmiana zapisu „przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia” np. na wypunktowanie: przy braku odpowiedzi na leczenie a) glikokortykosteroidami, b) lekami immunosupresyjnymi, c) innymi inhibitorami TNF alfa, 1 lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji w/wym. leczenia”
Leczenie podtrzymujące	„dołączenie upadacetynibu do leków, w przypadku których kryterium włączenia jest obecność przetok (lek jest skuteczny w tym wskazaniu)”
Zakończenie leczenia w programie	„określenie kryterium odpowiedzi na leczenie dla pacjentów, w przypadku których lek włączono z uwagi na przetoki”
	„Uwzględnienie podpunktu utrata odpowiedzi i jej zdefiniowanie – np. wzrost CDAI o 70 punktów”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynib) we wskazaniu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna 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 9.10.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Rinvoq, upadacitinib, Crohn's disease. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną, jaką stanowi UPA w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W jednej rekomendacji (NICE) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla leku Rinvoq (upadacetynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	Umiarkowana do ciężkiej czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Warunki objęcia refundacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie biologiczne lub utrata takiej odpowiedzi; • brak tolerancji wcześniejszego leczenia biologicznego; • przeciwwskazaniem do terapii lekiem Rinvoq (upadacetyn b) jest stosowanie inhibitorów TNF alfa. <p>Komitet NICE wskazał, iż upadacetynib jest zalecany ty ko wtedy, gdy podmiot odpowiedzialny dostarczy go zgodnie z porozumieniami komercyjnymi (ang. commercial arrangement).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Standardowym leczeniem umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnej choroby Crohna, gdy konwencjonalne metody leczenia przestają działać, jest leczenie biologiczne (takie jak inhibitory TNF-alfa, ustekinumab lub wedolizumab).</p> <p>Dowody badania klinicznego pokazują, że upadacetynib zwiększa prawdopodobieństwo remisji choroby w porównaniu z placebo. Pośrednie porównania UPA z UST i WED sugerują, że on równie skuteczny.</p> <p>Porównanie kosztów sugeruje, że UPA ma podobny lub niższy koszt niż WED i UST. NICE zalec więc UPA.</p> <p>W przypadku uznania przez klinicystów, iż UPA stanowi najlepszą dostępną terapię, po wzięciu pod uwagę zalet i wad wszystkich opcji leczenia, należy wybrać terapię najtańszą (uwzględniając: koszty administracyjne, dawkowanie, cenę za dawkę). U pacjentów, u których wcześniej rozpoczęto terapię UPA – należy ją kontynuować.</p>
SMC 2023	Umiarkowana do ciężkiej czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych, u których stwierdzono nieadekwatną odpowiedź na leczenie, utratę odpowiedzi lub nietolerancję wcześniej stosowanej terapii konwencjonalnej lub biologicznej, lub dla których takie terapie nie są wskazane	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Upadacetynib stanowi dodatkową opcję leczenia w klasie selektywnych immunosupresantów.s</p> <p>Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS), który poprawia opłacalność upadacetynibu lub ceny katalogowej, która jest równoważna lub niższa.</p>

Ponadto, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG⁸, procedura oceny produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynyb) we wskazaniu dotyczącym leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynnej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których stwierdzono nieadekwatną odpowiedź na leczenie lub nietolerancję co najmniej jednej konwencjonalnej lub biologicznej terapii, spełnia kryteria wykluczenia (z tejsze oceny) z uwagi na przeprowadzony proces przez instytucję brytyjską – NICE [NICE 2023].

Na stronie irlandzkiej agencji NCPE⁹ wskazano, iż po przeprowadzeniu szybkiego przeglądu (ang. rapid review), nie zaleca się przeprowadzenia pełnej analizy HTA. Według NCPE lek Rinvoq (upadacetynyb), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynnej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy mieli nieadekwatną odpowiedź na leczenie lub utracili odpowiedź na leczenie inną terapią konwencjonalną lub biologiczną, lub nie tolerowali takiego leczenia, nie powinien być refundowany ze względu na przedstawioną cenę. Powołano się przy tym na kryteria określone w ustawie o zdrowiu, dotyczące wyceny i dostawy towarów medycznych (ang. Pricing and Supply of Medical Goods Act).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie kanadyjskiej agencji CADTH¹⁰, aktualnie trwają prace nad dokumentem, dotyczącym refundacji leku Rinvoq (upadacetynyb) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia: nieadekwatną odpowiedź na leczenie, utratę odpowiedzi na leczenie lub nietolerancję na co najmniej jedną terapię konwencjonalną i/lub biologiczną.

Również na stronach agencji holenderskiej ZIN¹¹ oraz niemieckiej G-BA¹² wskazano, iż trwają prace nad dokumentami, dotyczącymi refundacji leku Rinvoq (upadacetynyb) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Planowane terminy publikacji rekomendacji nie zostały jeszcze określone.

⁸ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/upadacitinib-rinvoq4/> (data dostępu: 9.10.2023 r.)

⁹ <https://www.ncpe.ie/upadacitinib-rinvoq-hta-id-23013/> (data dostępu: 9.10.2023 r.)

¹⁰ <https://www.cadth.ca/upadacitinib-4> (data dostępu: 9.10.2023 r.)

¹¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/spijsvertering/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-upadacitinib-rinvoq> (data dostępu: 9.10.2023 r.)

¹² <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/954/#beschluesse> (data dostępu: 9.10.2023 r.)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Rinvoq (ustekinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”, w ramach którego miałby być dostępny w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia. Wnioskowane są 3 dawki leku: 15 mg, 30 mg i 45 mg.

Objęcie refundacją leku Rinvoq (ustekinumab) odbywałoby się w ramach istniejącej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Etiologia nie jest znana, ale istotną rolę prawdopodobnie odgrywa mikrobiota jelitowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe, m.in. dietę. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń.

Zapadalność na ChLC w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. (Zgodnie z wytycznymi PTG-E 2021 brakuje wiarygodnych danych na temat zapadalności i zachorowalności na ChLC w Polsce. Niewątpliwie wartości te systematycznie wzrastają. Należy się spodziewać, że w perspektywie kilkunastu lat osiągną wartości zbliżone do obserwowanych w krajach Europy Zachodniej i USA). Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość.

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle występują naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczną niepełnosprawność oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby (w ciągu 20 lat trwania choroby u prawie 50% chorych wystąpią powikłania jelitowe, częściej w przypadku zmian w okolicy krętnicznej, krętniczo-kątnicznej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego); nawroty po operacji do 70%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wybrał leki aktualnie stosowane w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”, tj. adalimumab, infliksymab, wedolizumab i ustekinumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była analiza porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Do AKL wnioskodawcy włączono 3 RCT dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs PLC oraz NMA, w ramach której przeprowadzono porównanie pośrednie względem ADA, INF, UST oraz WED. Ze względu na uwzględnienie w NMA badań RCT dotyczących skuteczności UPA, odstąpiono od przedstawiania wyników poszczególnych badań.

Głównymi ograniczeniami NMA były różnice w metodyce faz leczenia podtrzymującego, różnice w czasie trwania fazy indukcji, różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów oraz różnice w definicjach punktów końcowych. Ponadto, do wszystkich badań w ramach NMA włączano pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC – tym samym populacja była szersza niż wnioskowana.

Remisja kliniczna – leczenie indukcyjne

[REDACTED]

Remisja kliniczna – podtrzymanie remisji

[REDACTED]

[REDACTED]

Odpowiedź kliniczna – leczenie indukcyjne

[REDACTED]

[REDACTED]

Remisja endoskopowa – leczenie indukcyjne

[REDACTED]

Odpowiedź endoskopowa – Leczenie indukcyjne

[REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

Ciężkie zdarzenia niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

Ciężkie zakażenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Podsumowanie Komunikatu URPL

U leczonych inhibitorami JAK pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), u których istnieją określone czynniki ryzyka, zaobserwowano zwiększoną, w porównaniu z inhibitorami TNF- α , częstość występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz śmiertelności. Ryzyko to jest uważane za aspekt charakterystyczny dla leków z tej grupy (ang. class effects) oraz istotny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach do stosowania inhibitorów JAK w chorobach zapalnych i dermatologicznych.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvoq, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu upadacetynibem (ogółem) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (przedstawione jako termin zgrupowany), trądzik.

Natomiast do działań niepożądanych często występujących ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) po leczeniu upadacetynibem należą: zapalenie oskrzeli, półpasiec, opryszczka, zapalenie mieszków włosowych, grypa, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, rak skóry niebędący czerniakiem, niedokrwistość, neutropenia, limfopenia, pokrzywka, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, kaszel, ból brzucha, nudności, wysypka, zmęczenie, gorączka, zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększenie masy ciała, ból głowy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskowaną populację podzielono na 2 subpopulacje: CCF oraz BF. Dla większości porównań przeprowadzono analizę CUA oraz dla jednego porównania (UPA vs INF w populacji CCF) wnioskodawca przeprowadził analizę CMA.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie UPA w miejsce ADA 80/40, ADA 160/80, WED i.v., WED s.c. w populacji CCF,

Oszacowany ICUR wyniósł dla poszczególnych porównań:

- UPA vs ADA 80/40

- UPA vs ADA 160/80

- UPA vs WED i.v.

- UPA vs WED s.c.:

Oszacowana wartość ICUR,

prugu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast w

prugu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie UPA w miejsce ADA 80/40, ADA 160/80, WED i.v., WED s.c. i UST w populacji BF niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej), jest

Oszacowany ICUR wyniósł dla poszczególnych porównań:

- UPA vs ADA 80/40

- UPA vs ADA 160/80

- UPA vs WED i.v.

- UPA vs WED s.c. [REDACTED]

- UPA vs UST [REDACTED]

Oszacowane wartości ICUR, [REDACTED] prognozy opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie UPA w miejsce INF jest [REDACTED]

Wyniki analizy progowej wskazały, iż oszacowane wartości progowe [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto oraz od efektywnej ceny zbytu netto (z uwzględnieniem RSS).

Największe ograniczenia analizy stanowiły: brak przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla porównania UPA z INF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego (BF), brak możliwości przeprowadzenia przez wnioskodawcę walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej ze względu na brak innych analiz ekonomicznych oraz brak długoterminowych badań oceniających skuteczność UPA.

Ze względu na fakt, iż w AE wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i komparatorów zaczerpnięto z AKL wnioskodawcy, ograniczenia AKL mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy. Szczególną uwagę należy zwrócić na to, że wnioskodawca w ramach AKL włączył do analizy badania w których poza pacjentami z postacią ciężką CHLC byli również włączani pacjenci z postacią umiarkowaną ChLC.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDACTED]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy, szczególnie dotyczących przyszłych udziałów UPA. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji testowane w analizie wariantów skrajnych [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Pani prof. Elżbieta Poniewierka (Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii) wskazała, iż kryteria kwalifikacji do terapii UPA w ramach programu lekowego powinny obejmować także pacjentów z obecnością przetok, a w ramach leczenia podtrzymującego należy określić „kryterium odpowiedzi na leczenie dla pacjentów, w przypadku których lek włączono z uwagi na przetoki”. Dodatkowo wskazała na konieczność uwzględnienia w ramach zapisów dotyczących zakończenia leczenia w programie utraty odpowiedzi na leczenie oraz jej zdefiniowanie („np. wzrost CDAI o 70 punktów”).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną, jaką stanowi UPA w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W jednej rekomendacji (NICE) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

Na stronie irlandzkiej agencji NCPE wskazano, iż po przeprowadzeniu szybkiego przeglądu (ang. rapid review), nie zaleca się przeprowadzenia pełnej analizy HTA. Według NCPE lek Rinvoq (upadacytynib) nie powinien być refundowany ze względu na przedstawioną cenę. Powołano się przy tym na kryteria określone w ustawie o zdrowiu, dotyczące wyceny i dostawy towarów medycznych. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronach agencji: holenderskiej (ZIN), niemieckiej (G-BA) oraz kanadyjskiej (CADTH), aktualnie trwają prace nad dokumentami, dotyczącymi refundacji leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ab. konf. Loftus 2022	Loftus E., Colombel J. F., Lacerda A. P., i in. EFFICACY AND SAFETY OF UPADACITINIB INDUCTION THERAPY IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM A RANDOMIZED PHASE 3 U-EXCEL STUDY. United European Gastroenterology Journal 2022, 10(S8) OP129
ab. konf. Panes 2022	Panes J., Loftus E., Lacerda A. i in., Efficacy and Safety of Upadacitinib Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: U-ENDURE Phase 3 Results. The American Journal of Gastroenterology 2022; 117:37
ACCENT 1 (Hanauer 2002)	Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R. i in., Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial., Lancet 2002; 359(9317):p.1541-9
Barberio 2023	Barberio B., Gracie D., Black C., Ford A., Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis, Gut 2023, 72(2): 264-274
CHARM (Colombel 2007)	Colombel J. F., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial., Gastroenterology 2007; 132(1):p.52-65
Chen 2020	Chen B., Gao X., Zhong J. i in., Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderately to severely active Crohn's disease: results from a randomized trial., Therap Adv Gastroenterol 2020; 13: p. 1756284820938960
EMA 2018	European Medicines Agency, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease, CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf (data dostępu: 14.05.2023 r.)
EMA 2023	European Medicines Agency, Assessment report Rinvoq, EMA/113995/2023 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 24.04.2023 r.)
Feagan 2016	Feagan B. G., Sandborn W. J., Gasink C. i in., Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease., N Engl J Med 2016; 375(20):p. 1946-1960
GAIN (Sandborn 2007)	Sandborn W. J., Rutgeerts P., Enns R. i in., Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial., Ann Intern Med 2007; 146(12): p.829-38
Hanauer 2006	Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial., Gastroenterology 2006; 130(2): p.323-33; quiz 591
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:e001374.
Lucaciu 2020	Lucaciu L. A., Seicean R., Seicean A. Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? – a systematic review., European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2020; 32(6)
Ma 2019a	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; 50:5–23
Rokkas 2021	Rokkas T., Ekmektzoglou K., Niv Y., Comparative Efficacy and Tolerability of Janus Kinase Inhibitor Therapies for Moderate to Severe Crohn's Disease: A Network Meta-analysis., J Gastrointest Liver Dis 2021; 30(3):388-397
Sandborn 2013	Sandborn W. J., Feagan B. G., Rutgeerts P. i in., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease., N Engl J Med 2013; 369(8):p.711-21
Sands 2014	Sands B. E., Feagan B. G., Rutgeerts P. i in., Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed., Gastroenterology 2014; 147(3):p.618-627.e3.
Sands 2017	Sands B. E., Sandborn W. J., Van Assches G. i in., Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy., Inflamm Bowel Dis 2017; 23(1):p.97-106

Targan 1997 Targan S. R., Hanauer S. B., van Deventer S. J. H. i in., A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group., N Engl J Med 1997; 337(15):p.1029-35

Vermeire 2020 Vermeire S., D'Haens G., Baert F. i in., 950 THE VISIBLE 2 PHASE 3 STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF VEDOLIZUMAB SC FOR MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE., Gastroenterology 2020; 158(6):p.S-194

Vermeire 2022 Vermeire S., D'Haens G., Baert F. i in., Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial., Journal of Crohn's and Colitis 2022;16(1):p.27-38

Watanabe 2012 Watanabe M., Hibi T., Lomax K. G. i in., Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease., J Crohns Colitis 2012; 6(2):p.160-73

Watanabe 2020 Watanabe K., Motoya S., Ogata H., i in., Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses., J Gastroenterol 2020; 55(3):p.291-306

White 2018 White J. R., Philips F., Monaghan T. i in., Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease., Aliment Pharmacol Ther. 2018; 1–13

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AGA 2021 Feuerstein J.D., Ho E.Y., Shmidt E. i in., American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology. 2021; 160(7):2496-2508

BSG 2019 BSG, British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, Gut 2019, 68: s1-s106

CAG 2019 CAG, Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019, 17:1680-1713

ECCO 2020 ECCO, ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 4–22

FNC 2021 Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. i in., French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. Dig Liver Dis. 2021; 53(1):35-43

GRKK 2021 Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M., i in., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 257–296

NHS 2022 Jafferbhoy H., Mathew A., Wilson D., NHS Clinical Guideline, Inflammatory Bowel Disease: Use of Biological Agents and Small Molecules in Adult Patients, NHS 2022

NICE 2019 NICE, Crohn's disease: management, Clinical guideline, Published: 3 May 2019

NICE 2023 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Upadacitinib for previously treated moderately to severely active Crohn's disease Technology appraisal guidance Published: 21 June 2023 www.nice.org.uk/guidance/ta905

SMC 2023 The Scottish Medicines Consortium (SMC): upadacitinib 15mg, 30mg and 45mg prolonged-release tablets (Rinvoq). SMC2575; 05 May 2023

Pozostałe publikacje

AWA Entyvio AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją objęcie refundacją leku Entyvio (vedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Analiza weryfikacyjna; Nr: OT.4231.51.2021; Data ukończenia: 09.12.2021 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7554-151-2021-zlc> (dostęp dnia: 12.10.2023 r.)

Bodger 2009 Bodger K. et. Al. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009;30(3):265-74

Buxton 2007 Buxton M. et. Al. Mapping from Disease-Specific Measures to Utility: An Analysis of the Relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's Disease and Measures of Utility, Value in Health 2007,

ChPL Rinvoq Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq (data ostatniej aktualizacji: 29.08.2023 r.)

Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2023 r.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za I-II 2023 r.
NICE GID-TA10997	NICE technology appraisals [GID-TA10997], Upadacitinib for previously treated moderately to severely active Crohn's disease, 2023
NICE TA352	NICE technology appraisals [TA352], Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy, 2015
NICE TA456	NICE technology appraisals [TA456], Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment, 2017, https://www.nice.org.uk/guidance/ta456
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
Obwieszczenie MZ z dnia 20.04.2023 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
Obwieszczenie MZ z dnia 30.08.2023 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
Sprawozdania NFZ	Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms
Ustekinumab 2018	Analiza ekonomiczna „Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna” do zlecenia 158/2018 w AOTMiT
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 103/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5.07.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3.10.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 3.10.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 68/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 12.05.2023 r.;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.2., Warszawa, 29.09.2023 r.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 12.05.2023 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 12.05.2023 r.;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED] Wersja 1.1., Warszawa, 12.05.2023 r.;
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Rinvoq (upadacytynib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.1.36.2023.3.KDe.