



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Rinvoq (upadacytynib)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie pacjentów z spondyloartropatią (SpA) bez
zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
(ICD-10: M46.8)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.24.2023

Data ukończenia: 10 sierpnia 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

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group
ASASPR	Odpowiedź częściowa w skali ASAS
ASDAS	poziom aktywności ZZSK (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BASDAI	wskaźnik aktywności ZZSK (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	bath ankylosing spondylitis metrology
CCA	analiza kosztów-konsekwencji
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	certolizumab pegol
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ETA	etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FE	model efektów stałych
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GTIN	globalny numer jednostki handlowej
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
iIL-17	inhibitor interleukiny 17
iJAK	inhibitor kinazy Janusowej
IKS	iksekizumab

iTNF	inhibitor czynnika nekrozy nowotworów (ang. tumor necrosis factor inhibitor)
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)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciw zapalne
NMA	Metaanaliza sieciowa
nr-axSpA	nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa
nr-pSpA	nieradiograficzna spondyloartropatia obwodowa
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RE	model efektów zmiennych
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
SEK	sekukinumab
SMC	Scottish Medicines Consortium
SpA	spondyloartropatia
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPA	upadacetynib
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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)

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.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
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.
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34

4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	45
5.4.	Komentarz Agencji	45
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	53
6.4.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	58
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
11.	Kluczowe informacje i wnioski	61
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
13.	Źródła.....	65
14.	Załączniki.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 5.06.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.178.2023.14.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rinvoq (upadacetynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., GTIN: 08054083020334;
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)
-

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 (upadacetynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., GTIN: 08054083020334
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Pismem z dnia 5.06.2023 r., znak PLR.4500.178.2023.14.RBO (data wpływu do AOTMiT 5.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., GTIN: 08054083020334.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.07.2023 r., znak OT.423.1.2023.2.KDe. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.07.2023 r. pismem z dnia 28.07.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, wersja 1.1; [REDACTED] Warszawa 2023 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, wersja 1.2; [REDACTED] Warszawa 2023 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, wersja 1.2; [REDACTED] 2023 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, wersja 1.2; [REDACTED] Warszawa, 2023 r.
- Odpowiedź na pismo AOTMiT OT.423.1.2023.2.KDe ws wymagań minimalnych dotyczące wniosku refundacyjnego dla leku Rinvoq; [REDACTED] 07.2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rinvoq (upadacetynyb), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., GTIN: 08054083020334;
Kod ATC	L04AA44, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	upadacetyn b
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Upadacetynyb jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują 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 upadacetynyb 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 upadacetynyb 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 upadacetynyb 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 spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”
Kryteria kwalifikacji	<p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) certolizumabem pegol, 2) etanerceptem, 3) iksekizumabem, 4) sekukinumabem, 5) upadacetynybem, <p>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</p> <p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45. r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27 z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniętych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS

	<p>oraz</p> <p>z aktywną postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <p>a) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</p> <p>b) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> — sulfasalazyna w dawce 2-3g/dobę lub maksymalnej tolerowanej, — metotreksat w dawce 25mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej; <p>przez okres minimum 3 miesięcy każdym lub po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;</p> <p>c) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów</p> <p>lub</p> <p>2) pacjenci z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>3) aktywną postacią choroby w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>a) wartość wskaźnika BASDAI \geq 4 lub ASDAS \geq 2,1 w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>b) ból kręgosłupa \geq 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> — obraz kliniczny choroby, — czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, — wyniki badania wskaźników ostrej fazy, — wyniki badań obrazowych, — status aktywności zawodowej, — występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, — współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia; <p>oraz ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p> <p>4) aktywną postacią choroby w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgniastych stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>a) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni</p> <p>oraz</p> <p>b) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) – co najmniej 3 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni</p>
--	--

	<p>oraz</p> <p>c) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali L kerta</p> <p>oraz</p> <p>d) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali L kerta</p> <p>oraz</p> <p>e) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> — obraz kliniczny choroby, — czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, — wyniki badania wskaźników ostrej fazy, — wyniki badań obrazowych, — status aktywności zawodowej, — występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, — współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniętych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia. <p>5) w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>6) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym.</p> <p>7) w przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego;</p> <p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);</p> <p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ ASAS.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>
<p>Adekwatna na leczenie odpowiedź</p>	<p>1) w przypadku postaci osiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia, b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$; <p>2) w przypadku postaci obwodowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali L kerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.

Kryteria i warunki zamiany terapii na inną	<ol style="list-style-type: none"> 1) zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 2 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących; 2) w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia nieradiograficznej SpA postaci osiowej i obwodowej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków, w tym czterech leków biologicznych i upadacynybu, w tym dwóch inhibitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz dwóch inhibitorów IL-17 (sekukinumab, iksekizumab); 3) w ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie; 4) kwalifikacja pacjenta do drugiego leku w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.
Czas leczenia w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 2. ppkt 1)b) lub 2)b), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 2.; 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt. 2. stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
Kryteria ponownego włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną zastosowaną zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji; 2) pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby; 3) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.
Dawkowanie	<ol style="list-style-type: none"> 1) certolizumabem pegol <ol style="list-style-type: none"> a) dawka początkowa zalecana i jednocześnie maksymalna to podanie 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4; b) dawka podtrzymująca zalecana i jednocześnie maksymalna to podanie 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. 2) etanercept <ol style="list-style-type: none"> a) dawka zalecana i jednocześnie maksymalna to podanie 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. 3) iksekizumab

	<p>a) dawka początkowa zalecana i jednocześnie maksymalna to podanie 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0;</p> <p>b) dawka podtrzymująca zalecana i jednocześnie maksymalna to podanie 80 mg co 4 tygodnie.</p> <p>4) sekukinumab</p> <p>a) dawka początkowa zalecana i jednocześnie maksymalna to podanie 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4.;</p> <p>b) dawka podtrzymująca zalecana i jednocześnie maksymalna to podanie 150 mg co miesiąc.</p> <p>5) upadacytynib</p> <p>a) dawka zalecana i jednocześnie maksymalna to podanie 15 mg raz na dobę.</p>
Modyfikacja dawkowania	<p>Sposób podawania, zmniejszenie dawki oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p>U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol lub etanerceptu lub iksekizumabu lub sekukinumabu lub upadacytynibu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>
Kontynuacja leczenia w warunkach domowych	<p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum trzy wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną efektywności leczenia) od początku leczenia. Po uzyskaniu celu leczenia (niskiej aktywności lub remisji) i utrzymywania się tego stanu minimum 6 miesięcy możliwe jest wydawanie leku do kolejnej wizyty monitorującej. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Na pierwszej wizycie z podaniem leku w ośrodku pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat techniki podawania leków stosowanych pozajelitowo oraz potencjalnych objawach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości; 2) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem - morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów; 3) oznaczenie płytek krwi (PLT); 4) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB); 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP); 9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała anti-Hbc; 13) przeciwciała anti-HCV; 14) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 15) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram)- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem; 16) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 17) EKG z opisem; 18) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych; 19) MR stawów krzyżowo-biodrowych.
Monitorowanie leczenia	<p>Po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów 2) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB), 3) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP); 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)

	<p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram) - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ASAS i stosowanych rutynowo w SpA.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p> <p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków). Opisane powyżej postępowanie, w tym wyn k zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych, kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.</p>
--	--

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również dawki produktu leczniczego Rinvoq: 30 mg oraz 45 mg, a także inne opakowania zawierające od 28 do 98 tabletek.

Źródło: ChPL Rinvoq, proponowany program lekowy, www.ema.europa.eu (dostęp 24.07 2023 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2019 r. (EMA) (rejestracja we wnioskowanym wskazaniu 29 lipca 2022 r.)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalne zapalenie stawów • Łuszczycowe zapalenie stawów • Spondyloartropatia osiowa <i>Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)</i> • Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (<i>radiograficzna spondyloartropatia osiowa, ang. axial spondyloarthritis, AS</i>) • 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 (upadacytynib) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym aktualnie wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Rinvoq (upadacetynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., GTIN: 08054083020334
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1244.0 Upadacetynib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Rinvoq (upadacetynib) w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, w ramach którego miałby być dostępny u dorosłych pacjentów z nr-axSpA lub nr-pSpA.

Zgodnie z ChPL Rinvoq wskazanie zarejestrowane dla UPA jest (nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa – nr-axSpA) węższe niż wskazanie wnioskowane tj. nie obejmuje postaci obwodowej.

Warto jednak zwrócić uwagę, iż ekspert w formularzu do składania uwag do analizy weryfikacyjnej dla leku Cosentyx (sekukinumab): AOTMiT OT.4231.33.2021 (UW OT.4231.33.2021¹), wskazał, iż w przypadku spondyloartropatii „dużą trudnością jest fakt, że pacjenci trafiają do specjalistów późno ze względu na problemy diagnostyczne i mylne diagnozy. Dodatkowo, z powodu niejednorodnej charakterystyki choroby (możliwość manifestacji obwodowej, osiowej i częściowo mieszanej), jak i braku symptomów w badaniu radiograficznym w przypadku spondyloartropatii nieradiologicznej, diagnoza jest jeszcze trudniejsza”, a w komentarzu do ograniczeń AKL według wnioskodawcy („Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności sekukinumabu oraz etanerceptu w populacji pacjentów z obwodową postacią SpA, zdefiniowaną wg kryteriów ASAS”), zwrócił uwagę, że „W żadnym z badań dotyczących nrSpA lub zzsk nie uwzględniono tego aspektu zajmując się jedynie objawami osiowymi. Należy tu jednak ekstrapolować dane z badania FUTURE2 dotyczącego łuszczykowego zapalenia stawów (jedna z postaci SpA, obok zajęcia stawów osiowych bardzo często dochodzi do zajęcia przyczepów ścięgnistych, zapalenia palców i stawów obwodowych) (...)”

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 umożliwi 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

ICD-10: M46.8 – Inne określone zapalne choroby kręgosłupa

Spondyloartropatie zapalne to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgnistych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Jak w wielu chorobach reumatycznych, bierze

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/097/UW/UW_04_Tlustochowicz.pdf (dostęp dnia: 10.08.2023 r.)

się pod uwagę udział czynników genetycznych i zakażeń. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27.

Wyróżnia się postać osiową (ang. axial Spondyloarthritis, axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (ang. peripheral Spondyloarthritis, pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. [Szczeklik 2021, PTR 2021]

Objawy dotyczą wielu układów w tym: ruchu, wzroku, krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego i pokarmowego. [AOTMiT OT.4331.34.2018]

Tabela 4. Kryteria rozpoznania axSpA i pSpA

axSpA	pSpA
<p>Zapalny ból krzyża, który wystąpił przed 45. okiem życia i utrzymuje się ≥ 3 miesiące z jednoczesnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (rezonansu magnetycznego lub radiologicznym) oraz występowaniem ≥ 1 innej cechy SpA a bo występowaniem antygeny HLA-B27 oraz obecnością ≥ 2 innych cech SpA. <p>Dodatkowe cechy SpA:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapalny ból krzyża, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgien (enthesitis; w obrębie pięty), zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie palców (dactylitis), łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), SpA w wywiadzie rodzinnym, HLA-B27 zwiększone stężenie CRP w surowicy. 	<p>Występowanie zapalenia stawów lub przyczepów ścięgien lub palców oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność ≥ 1 z cech SpA, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczyca, choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, poprzedzające zakażenie, HLA-B27 zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym, obecność ≥ 2 z cech SpA, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgien, zapalenie palców, zapalny ból krzyża (kiedykolwiek) SpA w wywiadzie rodzinnym.

Do spondyloartropatii głównie osiowych należą ZZSK i nieradiologiczna axSpA, czyli stan, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych w RTG. W praktyce klinicznej zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgien (enthesitis) i zapalenia palców (dactylitis) występują odpowiednio u około 30%, 13,5% i 5,5% pacjentów z ZZSK i w podobnym odsetku u chorych z nr-axSpA. U około 12-20% chorych z pSpA występuje zapalny ból pleców, natomiast subkliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI może dotyczyć nawet 2-krotnie większego odsetka pacjentów. Dla axSpA charakterystyczna jest obecność stanu zapalnego stawów biodrowo-krzyżowych widocznego w MRI, bez zmian w obrazie RTG.

Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej bardzo często nie jest istotny. U jednego pacjenta mogą występować zarówno objawy osiowe, jak i obwodowe, a także subkliniczne aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych równoczesne z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgien czy palców. [Szczeklik 2021, PTR 2021]

Epidemiologia

SpA występuje z częstością 0,9-1,7%. Według różnych badań nieradiograficzna axSpA dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet $>1\%$ populacji. Natomiast wśród chorych z SpA odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA wynosi około 25%. [AWA Taltz]

Rokowanie

Początek choroby ma miejsce w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na około 30. r.ż. Rozpoznanie choroby względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej. Obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach — radiograficznej i nieradiograficznej — nie różni się istotnie. Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu z populacją ogólną z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności około 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby. [PTR 2021]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa		prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu	
Pacjenci z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesiące i pojawieniem się objawów przed 45. r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27, z aktywną postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni	Pacjenci z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej	Pacjenci z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS	Pacjenci z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej	Pacjenci z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS
Obecna liczba chorych* w Polsce	„około 100 000 – 200 000”	„około 20 000”	„38 000”	mieszczą się w liczbie pacjentów z rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„4 000-6 000 rocznie”	„800-1 000”	„1000”	mieszczą się w liczbie pacjentów z rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 0,2% II rok 0,5%”	„I rok 0,1% II rok 0,2%”	„I rok 100 chorych II rok 100 chorych”	„I rok 50 chorych II rok 50 chorych”
Źródło	Oszacowania własne na podstawie analizy liczby chorych włączanych do leczenia na kolejne leki w istniejącym programie B.82 oraz na podstawie opublikowanych danych: Tłustochowicz 2020; Runsheng 2018;	Oszacowania własne na podstawie analizy liczby chorych włączanych do leczenia na kolejne leki w istniejącym programie B.82 oraz na podstawie opublikowanych danych: Tłustochowicz 2020; Runsheng 2018; Lopez-Medina 2021	„szacunki własne”	„szacunki własne”

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji na podstawie danych NFZ.

Tabela 6. Liczba pacjentów, leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” w latach 2017-2022

Liczba pacjentów w programie lekowym B.82	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Ogółem	41	78	102	101	207	111

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR, www.reumatologia.ptr.net.pl);
- Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS, www.asas-group.org)
- European League Against Rheumatism (EULAR, www.eular.org)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, www.nice.org.uk)
- British Society for Rheumatology (BSR, www.rheumatology.org.uk)
- Scottish Society of Rheumatology (SCR, www.scottishrheumatology.org.uk)
- American College of Rheumatology (ACR, www.rheumatology.org)
- Canadian Rheumatology Association (CRA, www.rheum.ca)
- Spondyloarthritis research Consortium of Canada (SPARCC, www.sparcc.ca/index.html).

Dodatkowo przeprowadzono niestematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: spondyloarthropathy, nonradiographic spondyloarthropathy, axial spondyloarthropathy peripheral spondyloarthropathy.

Wyszukiwanie przeprowadzono 26.07.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 16 grudnia 2019 r. Odnaleziono 2 wytyczne międzynarodowe (UpToDate 2023 oraz ASAS-EULAR 2022). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
UpToDate 2023 (międzynarodowe)	<p><u>Leczenie ax-SpA (ZZSK i nr-axSpA) u dorosłych pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z axSpA i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie dwoma różnymi NLPZ zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ iTNF (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizuma pegol oraz leki biopodobne); ○ iIL-17 (sekukinumab, iksekizumab); ○ iJAK (tofacytyn b, upadacytynib). <p><u>Leczenie pSpA</u></p> <p>W przypadku nieskuteczności leczenia NLPZ oraz terapii konwencjonalnej zalecane są iTNF (m.in. adalimumab, golimumab, etanercept). Alternatywnie można rozważyć zastosowanie infliksymabu albo certolizumabu, jednak brak jest badań randomizowanych dla tych terapii u pacjentów z pSpA.</p> <p>Alternatywą dla iTNF są iIL-17 (sekukinumab, iksekizumab) oraz iJAK (upadacytynib, tofacytynib).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
ASAS – EULAR 2022 (międzynarodowe)	<p><u>Aktualizacja wytycznych ASAS/EULAR dotyczących leczenia axSpA</u></p> <p>Leczenie pacjentów z axSpA powinno być zindywidualizowane, dostosowane do występujących objawów (osiowe, obwodowe, poza układem mięśniowo-szkieletowym) oraz charakterystyki pacjenta, w tym współistniejących schorzeń oraz czynników psychospołecznych. [5/D]</p> <p>Pacjenci doświadczający bólu i sztywności powinni stosować NLPZ jako leczenie pierwszego rzutu do maksymalnej dawki, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści. W przypadku pacjentów, którzy dobrze reagują na NLPZ, preferowane jest ciągle stosowanie, jeśli jest to konieczne do kontrolowania objawów. [1a/A]</p> <p>Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i leki opioidowe, mogą być brane pod uwagę w przypadku bólu resztkowego po nieskuteczności/przeciwwskazaniach/złej tolerancji wcześniejszego leczenia. [5/D]</p> <p>Można rozważyć wstrzyknięcia GKS w przypadku miejscowych stanów zapalnych. [2/B] Pacjenci z chorobą osiową nie powinni otrzymywać długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi. [5/D]</p> <p>Pacjenci z chorobą wyłącznie osiową zwykle nie powinni być leczeni csDMARDs [1a/A: sulfasalazyna, metotreksat; 1b/A leflunomid; 4/A inne csDMARDs] Można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów. [1a/A]</p> <p>TNFi, IL-17i lub JAKi należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia. Obecna praktyka obejmuje rozpoczęcie leczenia iTNF lub iIL-17. Autorzy opracowania wskazali, iż w momencie formułowania zaleceń, infliksymab oraz inhibitory JAK były</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zarejestrowane do stosowania wyłącznie w postaci radiograficznej. W międzyczasie upadacyn b został zatwierdzony do nr-axSpA przez Europejską Agencję Leków. [1a/A]</p> <p>Po nieskuteczności leczenia b/tsDMARD należy rozważyć zmianę leczenia na inny bDMARD (iTNF lub iIL-17) lub inhibitor JAK. [2b/B iTNF po nieskuteczności iTNF; 1b/A iIL- 17 po nieskuteczności iTNF; 5/D pozostałe zmiany]</p> <p>Jeśli pacjent jest w trwałej remisji, można rozważyć zmniejszenie dawki bDMARD [1a/B iTNF; 5/D iIL-17]</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A – zalecenia oparto na spójnych dowodach poziomu 1;</p> <p>B – zalecenia oparto na spójnych dowodach poziomu 2/3 lub ekstrapolacji dowodów poziomu dowodów 1;</p> <p>C – zalecenia oparto na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacji dowodów poziomu 2 i 3;</p> <p>D – zalecenia oparto na dowodach poziomu 5 lub niespójnych/niejednoznacznych dowodach dowolnego poziomu.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań RCT;</p> <p>1b – pojedyncze badanie RCT;</p> <p>2a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań kohortowych;</p> <p>2b – pojedyncze badanie kohortowe (w tym niskiej jakości badanie RCT);</p> <p>3a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań kliniczno-kontrolnych;</p> <p>3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>4 – opisy przypadków oraz niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne;</p> <p>5 – opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych.</p>

W wytycznych UpToDate inhibitory JAK, w tym UPA wymieniono jako jedną z opcji terapeutycznych. W wytycznych ASAS-EULAR wskazano, iż iTNF, iIL-17 lub iJAK należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia. Obecna praktyka obejmuje rozpoczęcie leczenia iTNF lub iIL-17.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi (opinia dr Stajszczyka ograniczała się do uwag do zapisów programu lekowego), w tabeli poniżej przedstawiono uzyskane opinie dotyczące interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

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

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii Klin ka Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu	
Aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	<p>„NLPZ</p> <p>Inh botory INFα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certolizumab • Etanercept <p>Sulfasalazyna, ewentualnie MTX lub GKS miejscowo</p> <p>Sekukinumab”</p>	<p>„Etanercept</p> <p>Certolizumab pegol</p> <p>Sekukinumab</p> <p>Iksekizumab”</p>	
Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	<p>„NLPZ – 90%</p> <p>Inh botory INFα (certolizumab, etanercept) – 1,5%</p> <p>Sulfasalazyna, ewentualnie MTX lub GKS miejscowo – 10%</p> <p>Sekukinumab – 0,25%”</p>	<p>„Etanercept – 7 chorych (dane z Wielkopolski)</p> <p>Certolizumab pegol – 32 chorych (dane z Wielkopolski)</p> <p>Sekukinumab – nie wskazano odsetków</p> <p>Iksekizumab – nie wskazano odsetków</p>
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	<p>„NLPZ – 90%</p> <p>Inh botory INFα (certolizumab, etanercept) – 1,2%</p> <p>Sulfasalazyna, ewentualnie MTX lub GKS miejscowo – 10%</p>	nie wskazano

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii Klin ka Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu
	Sekukinumab – 0,20%”	
Technologia najtańsza	NLPZ, Inhibitory INFα (CER, ETA), sulfasalazyna, MTX lub GKS miejscowo	nie wskazano
Technologia najskuteczniejsza	nie wskazano	nie wskazano
Krótkie uzasadnienie	Ramiro 2022	Etanercept, certolizumab pegol – „leki dostępne w obowiązującym programie lekowym”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 49/2023), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są we wnioskowanym wskazaniu: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab w ramach programu lekowego B.82.

W tabeli poniżej przedstawiono leki i świadczenia refundowane w ramach programu lekowego B.82 na podstawie danych NFZ. Należy zauważyć, iż aktualnie w programie dostępne są także iksekizumab (IKS) i sekukinumab (SEK), jednakże zostały objęte refundacją od lipca 2022 r. i dane NFZ dostępne na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA nie obejmowały sprawozdań dotyczących refundacji IKS i SEK.

Tabela 9. Liczba pacjentów, u których zrealizowano poszczególne świadczenia w ramach programu lekowego – „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” w latach 2017-2022

Świadczenia w ramach PL B.82		2017	2018	2019	2020	2021	2022
B.82 Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)		40	112	200	265	449	528
Leki w programie lekowym	ogółem*	37	110	196	259	444	513
	certolizumab pegol	–	–	–	5	91	98
	etanercept	37	110	196	257	380	423
Świadczenia w programie lekowym	ogółem	36	110	199	265	447	528
	5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	36	16	16	27	46	34
	5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	8	105	186	210	295	329
	5.08.07.0000026 przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	31	–	50	185	358	392
	5.08.08.0000092 diagnostyka w programie leczenia certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (spa) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zzsk	26	90	185	246	403	462

* Pacjenci mogli stosować w danym roku oba leki.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
certolizumab pegol etanercept iksekizumab sekukinumab	<p>„Aktualnie w Polsce praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu Lekowego B.82 (Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)), w ramach którego finansowane są leki: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab i sekukinumab. Do leczenia w niniejszym programie lekowym kwalifikują się chorzy z aktywną i ciężką spondyloartropatią osiową bez klasycznych zmian radiograficznych, przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch NLPZ stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy, podawanych w różnym czasie, w maksymalnej rekomendowanej / tolerowanej przez chorego dawce lub chorzy z ustalonym rozpoznaniem SpA bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w ramach tego samego programu lekowego, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF-alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF-alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.”</p>	Wybór zasadny

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 dla leku Rinvoq (upadacytynib) „stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.”

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli chorzy z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących populacji docelowej włączone będą badania obejmujące szerszą populację”.	„Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy na ZZSK”.	Niewzględnienie postaci obwodowej stanowi zawężenie względem populacji wnioskowanej.
Interwencja	„Upadacytynib (dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Rinvoq) Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych ze spondyloartropatią osiową, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni”.	„Inna niż wymieniona”.	Brak uwag.
Komparatory	„Leki biologiczne finansowane obecnie w Programie lekowym B.82: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab. Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję brane pod uwagę będą włączane badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego). Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy”.	„Niezgodny z założonymi”.	Brak uwag.
Punkty końcowe	„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL); • aktywność choroby (np. BASDAI50, ASDAS);	„Niezgodne z założonymi”.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> zmiany radiograficzne (np. wynik MRI SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych); profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane)". 		
Typ badań	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Brak uwag.
Inne kryteria	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe.</p>	<p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p> <p>Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.</p>	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali główne bazy informacji medycznych: Medline, Embase oraz The Cochrane Library (Central), rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register) oraz strony internetowe: EMA (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC.

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 19 stycznia 2023 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz, doboru wykorzystanych haseł, sposobu łączenia haseł oraz czułości.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnych od siebie analityków. W przypadku niezgodności decyzje były podejmowane w drodze konsensusu lub z udziałem trzeciego analityka. Poziom zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 29.06.2023 r.) w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W jego wyniku, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację Kiltz 2023 opublikowaną po dacie złożenia wniosku. W ramach przekazanych uzupełnień w sprawie wymagań minimalnych, wnioskodawca włączył do analizy klinicznej abstrakt konferencyjny do badania SELECT-AXIS 2 (publikacja ab. konf. Van den Bosch 2023 – wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs PLC) oraz ww. publikację Kiltz 2023, w której przedstawiono dane dotyczące jakości życia i produktywności chorych w badaniu SELECT-AXIS 2.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022, Kiltz 2023), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo UPA względem PLC u dorosłych chorych z nieradiograficzną spondyloartropatią osiową w czasie 52 tygodni. W analizie wnioskodawcy uwzględniono dane dla okresu wynoszącego 14 tygodni, ze względu na brak aktualniejszych danych

Ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono także 2 przeglądy systematyczne:

- publikacja Makris 2022, w której oceniano bezpieczeństwo UPA pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływu na profil lipidowy;
- publikacja Ortolan 2022 dokonano aktualizacji danych dot. metod leczenia osiowego SpA, w tym oceny skuteczności i bezpieczeństwa niefarmakologicznych oraz farmakologicznych metod leczenia SpA.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił metaanalizę sieciową, która zawiera porównania UPA ze wszystkimi lekami znajdującymi się obecnie w Programie lekowym B.82. dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni.

„W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących UPA z żadnym z komparatorów, dlatego zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego (NMA, metaanaliza sieciowa oraz dodatkowo wykonano porównania pośrednie metodą Buchera). Do analizy włączono łącznie 6 randomizowanych badań klinicznych

- dla upadacytynibu: badanie SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022, EMA 2022);
- dla certolizumabu pegol: badanie RAPID-axSpA (Landewe 2014) oraz badanie C-axSpAnd (Deodhar 2019, Maksymowych 2021);
- dla etanerceptu: badanie EMBARK (Dougados 2014);
- dla iksekizumabu: badanie COAST-X (Deodhar 2020);
- dla sekukinumabu: badanie PREVENT (Deodhar 2021)”.

„Po dacie złożenia wniosku opublikowane zostały wyniki dotyczące jakości życia i produktywności pochodzące z badania SELECT-AXIS 2 (publikacja Kiltz 2023) Zgodnie z prośbą Agencji, w ramach uzupełniania analiz przedstawiono jej wyniki. Ponadto, również po dacie złożenia wniosku opublikowane zostały w postaci abstraktu konferencyjnego wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badania SELECT-AXIS 2 (ab. konf. Van den Bosch 2023)”.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SELECT-AXIS 2 <i>Deodhar 2022</i> NCT04169373 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Podwójne badanie: Study 1: dot. axSpA (ze względu na niezgodność populacji docelowej nie uwzględniono w niniejszej AWA); Study 2: dot. nr-axSpA (opisano w niniejszej tabeli). Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska), fazy III, dwuramienne (UPA vs PLC); <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority; Wizyty i zbieranie danych przeprowadzono w tygodniach 0 (początkowy), 1., 2., 4., 8., 12. i 14. Następnie przeprowadzono niezależny okres przedłużenia badania, trwający 52 tygodnie, chorzy z ramienia PLC przyjmowali doustnie UPA w dawce 15 mg raz na dobę. <u>Interwencje</u> <ul style="list-style-type: none"> • UPA: UPA 15 mg doustnie raz na dobę przez 14 tygodni; • PLC doustnie raz na dobę przez 14 tygodni. W trakcie badania dozwolona była kontynuacja stałych dawek leków podstawowych, w tym konwencjonalnych syntetycznych LMPCh, doustnych kortykosteroidów i NLPZ.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • rozpoznania klinicznie nr-AxSpA; • spełnione kryteria kwalifikacyjne ASAS 2009; • aktywna choroba zarówno w badaniu przesiewowym, jak i na początku badania wynik BASDAI i ocena całkowitego bólu pleców przez chorego ≥ 4 w skali NRS 0-10); • co najmniej jeden objaw czynnego stanu zapalnego podczas badania przesiewowego na podstawie MR stawów krzyżowo-biodrowych i/lub białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP) $> \text{GGN}$ (2,87 mg/l); • niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania NLPZ; • leczenie ≤ 1 bLMPCh (inhibitorem TNF lub inhibitorem IL-17) (było dozwolone u $\geq 20\%$, ale nie więcej niż 35% włączonych chorych, którzy musieli przerwać poprzednią terapię bLMPCh z powodu braku skuteczności (po ≥ 12 tygodni przy odpowiedniej dawce) lub nietolerancji (niezależnie od czasu trwania leczenia). <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • spełnienie radiologicznych kryteriów zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (opartych na centralnej ocenie zdjęć radiologicznych stawów krzyżowo-biodrowych przez dwóch radiologów i w razie konieczności 3 osoby oceniającej); 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna w skali ASAS40; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ocena sprawności (BASFI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (ASQoL); • aktywność choroby (BASDAI, ASDAS); • ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawów z przyczyn innych niż osiowa spondyloartropatia w wywiadzie (w tym między innymi reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, mieszana choroba tkanki łącznej, toczeń rumieniowaty układowy, reaktywne zapalenie stawów, twardzina skóry, zapalenie wielomięśniowe lub zapalenie skórno-mięśniowe); stosowanie inhibitorów JAK w wywiadzie <p><u>Liczba pacjentów:</u> 313</p> <ul style="list-style-type: none"> UPA: 156 PLC: 157 	
<p>RAPID-axSpA Landewe 2014 NCT01087762</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB BIOSCIENCES GmbH</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska), fazy III, trójramienne (CER 200 mg, CER 400 mg, PLC);</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: superiority; <p><u>Okres obserwacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 24 tyg. fazy kontrolowanej PLC, 24 tyg. fazy z zaślepioną dawką, faza otwarta badania do 204 tyg. <p><u>Interwencje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CER 200 mg s.c. co 2 tyg. CER 400 mg s.c. co 2 tyg. PLC co 2 tyg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; przewlekły ból pleców trwający ≥ 3 miesiące, spełniający kryteria ASAS dla axSpA; aktywna, choroba (zdefiniowana jako BASDAI ≥ 4 i ból kręgosłupa ≥ 4 w skali NRS 0-10); CRP $> \text{GGN}$ (7,9 mg/l) i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MRI zgodnie z definicją ASAS/OMERACT; niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na ≥ 1 NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce w czasie ≥ 30 dni lub ≥ 2 NLPZ w czasie ≥ 2 tygodni każdy. <p>Zgodnie z protokołem $\leq 40\%$ chorych mogło otrzymywać inh bitor TNF > 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia (> 28 dni dla etanerceptu), jeśli przerwali leczenie z powodów innych niż pierwotne niepowodzenie (np. niepowodzenie wtórne).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekłe lub nawracające zakażenie w wywiadzie; ciężkie lub zagrażające życiu zakażenie (< 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, w tym półpasiec); aktywne/wysokie ryzyko gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B/C lub HIV; przyjmowanie CER lub > 2 innych leków biologicznych (> 1 inhibitor TNF) lub niepowodzenie w leczeniu inhibitorem TNF w wywiadzie; rozpoznanie całkowitego zeszczywnienia kręgosłupa <p><u>Liczba pacjentów:</u> 325</p> <ul style="list-style-type: none"> CER 200 mg: 111 CER 400 mg: 107 PLC: 107 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna w skali ASAS20; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena sprawności (BASFI); aktywność choroby (BASDAI, ASDAS); ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); profil bezpieczeństwa.
<p>C-axSpAnd NCT02552212</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB BIOSCIENCES GmbH</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska), fazy III, dwuramienne (CER vs PLC);</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: superiority; <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Interwencje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CER + aktualnie stosowane leczenie niebiologiczne 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; udokumentowane rozpoznanie axSpA występującej u dorosłych, spełniające kryteria klasyfikacyjne ASAS; obecność objawów trwających ≥ 12 miesięcy; aktywna choroba podczas badania przesiewowego i na początku badania (BASDAI ≥ 4 i wyn k bólu kręgosłupa ≥ 4 w 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna w skali ASDAS40, ASDAS; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena sprawności (BASFI); jakość życia związana ze stanem zdrowia (ASQoL);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dawka nasycająca CER: 400 mg w 0., 2., i 4. tyg. badania; dawka podtrzymująca CER: 200 mg Q2W ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC <p>W tyg. 16. w grupie PLC 27 chorych rozpoczęło przyjmowanie CER 200 mg Q2W i 29 chorych CER 400 mg Q4W. Chorzy w tyg. 16., 18. i 20. Przyjmowali dawkę nasycającą w postaci CER 400 mg.</p>	<p>skali 0-10) pomimo leczenia NBBM, w tym ≥ 2 NLPZ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy stanu zapalnego tj. aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR podczas badania przesiewowego lub wyjściowe stężenie CRP $>GGN$ (10 mg/l) rozpoznania klinicznie nr-AxSpA; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich <p><u>Liczba pacjentów:</u> 317</p> <ul style="list-style-type: none"> • CER: 159 • PLC: 158 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność choroby (BASDAI); • ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); • profil bezpieczeństwa.
<p>EMBARC</p> <p><i>Dougados 2014</i> NCT01258738</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Pfizer</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Europa), fazy III, dwuramienne (ETA vs PLC);</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority; • okres obserwacji: 24 tyg. <p><u>Interwencje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ETA 50 mg s.c. na tydz. • PLC co tydz. <p>W trakcie badania dozwolona była kontynuacja leczenia NLPZ.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż. i < 50 r.ż.; • ax-SpA spełniająca kryteria ASAS; • obecność objawów trwających ≥ 3 miesiące i < 5 lat; • aktywna choroba (zdefiniowana jako BASDAI ≥ 4); • przewlekły ból pleców z niewystarczającą odpowiedzią na ≥ 2 NLPZ przyjmowane oddzielnie przez łączny czas trwania > 4 tygodni; • przyjmowanie NLPZ w stabilnej, optymalnie tolerowanej dawce przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem badania wiek ≥ 18 r.ż. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radiograficzne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych jednostronne 3-4 stopnia lub dwustronne ≥ 2 stopnia zdefiniowane według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich podczas wizyty przesiewowej; • przyjmowanie leków biologicznych w wywiadzie (innych niż w zapalnej chorobie jelit co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania) • aktywne lub w wywiadzie (w czasie ostatnich 6 miesięcy) zapalenie błony naczyniowej oka lub zaostrzenie nieswoistego zapalenia jelit; • przyjmowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) innych niż metotreksat, sulfasalazyna lub hydroksychlorochina w czasie 4 tygodni od wizyty początkowej; • przyjmowanie prednizonu w dawce > 10 mg/dobę lub jego odpowiednika (lub ze zmianą dawki) lub przyjmowanie dostawowo, dożylnie, domięśniowo lub podskórnie kortykosteroidów w czasie 4 tygodni od wizyty początkowej. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 225</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETA: 111 • PLC: 114 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna w skali ASAS40; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena sprawności (BASFI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (ASQoL); • aktywność choroby (BASDAI, ASDAS); • ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); • profil bezpieczeństwa.
<p>PREVENT</p> <p><i>Deodhar 2021</i> NCT02696031</p>	<p>Badanie randomizowane (1:1:1), początkowo zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska), fazy III, trójramienne (SEK, SEK, PLC);</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż., • rozpoznanie axSpA, spełniające kryteria klasyfikacyjne ASAS (IBP ≥ 6 miesięcy, początek choroby w wieku < 45 lat i zapalenie stawów krzyżowo- 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna w skali ASAS40;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Okres obserwacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Faza główna badania – ocena w 16. i 52. tyg; faza otwarta badania od 52. do 104. Tyg. Faza eksploracyjna – od 104 tyg <p><u>Interwencje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SEK: LD sekukinumab 150 mg s.c. (w ampułkostrzykawce) w tyg 0, 1, 2, 3 następnie co 4 tygodnie rozpoczynając od tygodnia 4. SEK: sekukinumab 150 mg s.c. w tyg 0, 1, 2, 3 następnie co 4 tygodnie rozpoczynając od tygodnia 4. PLC: placebo w tyg 0, 1, 2, 3 następnie co 4 tygodnie rozpoczynając od tygodnia 4. <p>Pacjenci otrzymywali SEK 150 mg w fazie otwartej od 52. do 104. tyg badania</p> <p>W 104 tyg. wszyscy pacjenci, którzy ukończyli fazę główną mogli uczestniczyć w fazie eksploracyjnej.</p> <p>Pacjenci, którzy osiągnęli ASAS20 w 104. tyg byli randomizowani do 2 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEK 150 mg + PLC co 4 tyg. SEK 2x 150 mg co 4 tyg. <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli ASAS20 w fazie głównej byli przydzieleni do grupy SEK 300 mg.</p> <p>Od 156 tyg. pacjenci mogli zostać przeniesieni do grupy SEK 300 mg na podstawie oceny nasilenia choroby przez badacza.</p> <p>W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji.</p>	<p>biodrowych w MRI z ≥ 1 SpA lub HLA-B27 dodatni z ≥ 2 cechami SpA);</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy stanu zapalnego tj. aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR podczas badania przesiewowego i/lub wyjściowe stężenie CRP >GGN; ból pleców w skali BASDAI ≥ 4; nieskuteczność leczenia co najmniej 2 NLPZ; w przypadku chorych leczonych wcześniej nie więcej niż jednym inhibitorem TNF: niewystarczająca odpowiedź, lub nietolerancja na leczenie. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich \geq stopnia obustronnie lub ≥ 3 stopnia jednostronnie; czynne stany zapalne inne niż ax-SpA, w tym zapalenie błony naczyniowej oka lub czynne zapalenie jelit (IBD); aktywne zakażenie lub proces nowotworowy widoczne w RTG klatki piersiowej ; aktywne zakażenie ogólnoustrojowe w czasie 2 tygodni przed randomizacją; w wywiadzie trwająca, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub zakażenia gruźlicą, wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w czasie badania przesiewowego lub randomizacji; w wywiadzie choroba limfoproliferacyjna lub jakkolwiek nowotwór złośliwy dowolnego układu narządów w czasie ostatnich 5 lat; przyjmowanie leków biologicznych innych niż inhibitorów TNF w wywiadzie. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 555</p> <ul style="list-style-type: none"> SEK LD: 185 SEK: 184 PLC: 186 	<p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena sprawności (BASFI); jakość życia związana ze stanem zdrowia (ASQoL); aktywność choroby (BASDAI, ASDAS); ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); profil bezpieczeństwa.
<p>COAST-X <i>Deodhar 2020</i> NCT02757352</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>Badanie randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska), fazy III, trójramienne (IKS s.c. 80 mg Q2W; IKS s.c. 80 mg Q4W; PLC);</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: superiority; okres obserwacji: 52 tyg., następnie 2 lata faza przedłużona. <p><u>Interwencje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IKS s.c. 80 mg Q2W; IKS s.c. 80 mg Q4W; PLC dwa zastrzyki w tyg, 0; następnie jeden zastrzyk co 2 tyg. przez cały okres zaślepienia badania. <p>Chorzy mogli kontynuować leczenie podstawowe, w tym NLPZ, csLMPCh, glukokortykoidy i leki przeciwbólowe. W trakcie badania dozwolona była kontynuacja stałych dawek leków podstawowych, w tym konwencjonalnych syntetycznych LMPCh, doustnych kortykosteroidów i NLPZ. W czasie pierwszych 16 tygodni badania</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA; leczenie z powodu axSpA przez ≥ 12 tygodni; aktywna choroba podczas badania przesiewowego i na początku badania (BASDAI ≥ 4 i wyn k bólu kręgosłupa ≥ 4 w skali 0-10); nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 2 NLPZ; objawy stanu zapalnego tj. aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR i/lub podwyższone stężenie CRP (tj. CRP >5 mg/l) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich; przyjmowanie bLMPCh w wywiadzie. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 303</p> <ul style="list-style-type: none"> IKS Q2W: 102 IKS Q4W: 96 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna w skali ASAS40; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena sprawności (BASFI); aktywność choroby (BASDAI, ASDAS); ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	wymagane były stałe dawki leków podstawowych	<ul style="list-style-type: none"> PLC: 105 	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 3.6 oraz 21.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy dokonano oceny jakości badania dla UST: SELECT AXIS 2 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego jako niskie w każdej z domen. W przypadku pozostałych badań włączonych do NMA, 4 zostały ocenione przez wnioskodawcę jako badania z niskim ryzykiem błędu systematycznego (badania: C-axSpAnd, EMBARK, PREVENT oraz COAST-X), jedynie w przypadku badania RAPID-axSpA w domenie dotyczącej zaślepienia badania wnioskodawca wskazał na wysokie ryzyko błędu w związku z brakiem informacji w publikacji. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
SELECT AXIS 2	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RAPID-axSpA	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	niskie	niejasne
C-axSpAnd	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
EMBARK	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
PREVENT	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
COAST-X	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2. Wszystkie włączone do AKL przeglądy systematyczne oceniono jako krytycznie niskiej jakości (patrz rozdz. 2.2.3. AKL wnioskodawcy).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących upadacytynib z certolizumabem pegol, etanerceptem, iksekizumabem i sekukinumabem. Wyniki przeprowadzonego przeglądu rejestrów badań klinicznych także nie wskazują, aby w najbliższej przyszłości miało pojawić się takie badanie (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania dla UPA w porównaniu z aktywnym komparatorem). Dlatego też, zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT*, porównawcza ocena UPA względem wybranych komparatorów została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego (NMA) oraz uzupełniona wynikami porównań pośrednich metodą Buchera. Należy jednak mieć na uwadze, że porównanie pośrednie (w tym NMA) cechuje mniejsza wiarygodność, niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki NMA należy traktować z większą ostrożnością”;
- „w badaniu *SELECT-AXIS 2* ocenę w ramach fazy randomizowanej prowadzono maksymalnie po 14 tygodniach leczenia. Zgodnie z *ChPL Rinvoq* odpowiedź kliniczna powinna zostać oceniona w czasie 16 tygodni. Różnica ta nie jest jednak klinicznie istotna. Co więcej, dane wejściowe do porównań pośrednich dla komparatorów dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 12 tyg. (ETA i CER) lub 16 tyg. (IKS, SEK), dlatego wyniki dla UPA uzyskane po 14 tygodniach można uznać za w pełni adekwatne”;
- „wyniki dla fazy przedłużonej badania *SELECT-AXIS 2* były dostępne wyłącznie dla grupy chorych, którzy kontynuowali stosowanie UPA. W grupie PLC chorzy mogli rozpocząć terapię aktywną interwencją w związku z czym dane długookresowe dla grupy kontrolnej nie są dostępne. Jednak tak, jak wskazano powyżej długookresowe stosowanie PLC jest nieetyczne. W raporcie uwzględniono dostępne wyniki dla fazy przedłużonej badania *SELECT-AXIS 2* dla 52 tygodni przedstawiane w dokumencie *EMA 2022*”

(w wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanej pełnotekstowej publikacji zawierającej dane z fazy przedłużonej badania *SELECT-AXIS 2*);

- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów”;
- „populacja badana w badaniach włączonych do NMA nieznacznie różniła się między poszczególnymi badaniami (m.in. w zakresie kryteriów włączenia, danych demograficznych czy liczebności) i jest ona szersza niż wnioskowana (m.in. w zakresie wcześniej stosowanej terapii NLPZ”;
- „włączone do NMA badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania”;
- „stwierdzono rozbieżności w zakresie czasu trwania fazy kontrolowanej placebo badania *SELECT-AXIS 2* oraz badań dla komparatorów:
 - dla UPA okres obserwacji wynosił maksymalnie 14 tygodni;
 - dla CER okres obserwacji dla badania *RAPID-axSpA* wynosił 12 tygodni;
 - dla ETA okres obserwacji wynosił 12 tygodni;
 - dla IKS okres obserwacji wynosił 12 tygodni;
 - dla SEK okres obserwacji wynosił 16 tygodni.

Równocześnie należy zaznaczyć, że w przypadku wskazanych leków czas trwania okresu obserwacji nie może być identyczny, gdyż według odpowiednich ChPL: dla UPA odpowiedź kliniczna powinna zostać oceniona w czasie 16 tygodni leczenia, dla CER, ETA, w czasie 12 tygodni leczenia, dla IKS w czasie 16 tygodni, a dla SEK w czasie 16 tygodni leczenia. Takie podejście jest często stosowane w NMA dla badań dotyczących terapii chorób o podłożu zapalnym, takich jak np. łuszczyca, ŁZS czy ZZSK”;

- „na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA i komparatorów dla okresu obserwacji dłuższego niż 12-16 tygodni ze względu na brak danych dla wspólnej referencji (PLC) dla dłuższego okresu obserwacji. W większości badań włączonych do analizy po określonym czasie chorzy przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancję czynną. Należy jednak mieć na uwadze, że prowadzenie długoterminowych badań z udziałem ramienia PLC jest utrudnione ze względów etycznych”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Heterogeniczność badań w zakresie różnic w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach – co wiązało się z ograniczeniem analizy bezpieczeństwa do zestawienia wyników w AKL wnioskodawcy.
- W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy w ramach kryteriów kwalifikacji do badań uwzględniono jedynie postać osiową nr-SpA (w tym do NMA włączono jedynie badania dot. postaci osiowej SpA).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy: nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak analizy skuteczności dla porównania UPA vs ETA. Należy mieć jednak na uwadze, iż ze względu na projekt badania EMBARK nie były dostępne dane dla porównywalnego okresu obserwacji dla UPA oraz ETA.
- Błędna liczebności populacji UPA i PLC w ramach długookresowej analizy bezpieczeństwa UPA (rozdz. 11 AKL wnioskodawcy). Należy mieć na uwadze, iż różnica jest marginalna i nie wpływa na ocenę wyników (podano UPA 157 zamiast 156 oraz PLC 156 zamiast 157).

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 badania SELECT-AXIS 2 (UPA vs PLC) oraz przeprowadzonego przez wnioskodawcę dodatkowego porównania metodą Buchera przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 8 i 9 AKL wnioskodawcy.

Należy mieć na uwadze, iż przedstawione wyniki obarczone są ograniczeniami, w szczególności dot. heterogeniczności populacji włączonych do badań. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2. niniejszej AWA.



Ryc. 1. Schemat sieci NMA

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności NMA – odpowiedź BASDAI 50, OR [mediana (95% CrI)]

UPA vs	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)					
Model efektów zmiennych (RE)					

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności NMA – odpowiedź ASAS40, OR [mediana (95% CrI)]

UPA vs	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)					
Model efektów zmiennych (RE)					

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności NMA – odpowiedź ASAS 20, OR [mediana (95% CrI)]

UPA vs	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)					
Model efektów zmiennych (RE)					

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności NMA – odpowiedź częściowa ASAS, OR [mediana (95% CrI)]

UPA vs	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)					
Model efektów zmiennych (RE)					

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności NMA – zmiana wyniku BASDAI, różnica [mediana (95% CrI)]

UPA vs	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)					
Model efektów zmiennych (RE)					

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności NMA – zmiana wyniku BASFI, różnica [mediana (95% CrI)]

UPA vs	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)					
Model efektów zmiennych (RE)					

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności NMA – zmiana nasilenia bólu pleców, różnica [mediana (95% CrI)]

UPA vs	CER 200 mg	CER 400 mg	ETA 50 mg QW	IKS 80 mg Q4W	SEK LD 150 mg
Model efektów stałych (FE)					
Model efektów zmiennych (RE)					

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera obejmujące 2 punkty końcowe dot. skuteczności leczenia tj. BASDAI 50 oraz ASAS 40 (wnioskodawca odstąpił od wykonania porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 8.

W ramach przeprowadzonych porównań UPA vs SEK oraz UPA vs IKS, dostępne były wyniki dla dłuższego (52 tyg.) okresu obserwacji niż w przedstawionej NMA. W ramach ww porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Dla porównania UPA vs SEK w ramach BASDAI 50 OR = 1,05 (95% CI: 0,54; 2,03), natomiast w skali ASAS 40 OR = 1,05 (95% CI: 0,55; 2,03). Dla porównania UPA vs IKS ze względu na brak wyników dla BASDAI 50 w badaniu COAST-X wnioskodawca przedstawił porównanie jedynie dla ASAS 40, OR = 0,79 (95% CI: 0,34; 1,83).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zestawienie wyników bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (sekukinumab, certolizumab pegol, iksekizumab) przeprowadzone na podstawie badań RCT, wskazuje, że u chorych stosujących UPA, częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych była porównywalna w stosunku do komparatorów.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa z badań RCT dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n (%)	N
Zgon	SELECT-AXIS 2	UPA 15 mg	0 (0,0)	156
		PLC		157
	COAST-X	IKS 80 mg Q4W		96

	C-axSpAnd	PLC		104
		CER 200 mg		159
	PREVENT	PLC		158
		SEK 150 LD		185
		PLC		186
Zdarzenia niepożądane	SELECT-AXIS 2	UPA 15 mg	107 (69,0)	156
		PLC	103 (66,0)	157
	COAST-X	IKS 80 mg Q4W	63 (65,6)	96
		PLC	60 (57,7)	104
	C-axSpAnd	CER 200 mg	120 (75,5)	159
		PLC	101 (63,9)	158
	PREVENT	SEK 150 LD	162 (87,6)	185
		PLC	121 (65,1)	186
Ciężkie zdarzenia niepożądane	SELECT-AXIS 2	UPA 15 mg	6 (3,8)	156
		PLC	6 (3,8)	157
	COAST-X	IKS 80 mg Q4W	2 (2,1)	96
		PLC	1 (1,0)	104
	PREVENT	SEK 150 LD	20 (10,8)	185
		PLC	8 (4,3)	186
Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia	SELECT-AXIS 2	UPA 15 mg	6 (3,8)	156
		PLC	4 (2,5)	157
	COAST-X	IKS 80 mg Q4W	1 (1,0)	96
		PLC	2 (1,9)	104
	C-axSpAnd	CER 200 mg	3 (1,9)	159
		PLC	3 (1,9)	158
	PREVENT	SEK 150 LD	7 (3,8)	185
		PLC	3 (1,6)	186

ETA nie uwzględniono w powyższym zestawieniu, ze względu na fakt, że badanie EMBARK było zaprojektowane na 24 tyg.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

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

Wnioskodawca przeszukał następujące strony internetowe: EMA (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC. Jako datę wyszukiwania wskazano 19.01.2023 r.

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

- ciężkie zakażenia;
- reakcje nadwrażliwości;
- perforacje przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowości hematologiczne;
- toksyczny wpływ dla zarodka i płodu;
- możliwości wykonywania szczepień.

Dodatkowo wnioskodawca odnalazł Na stronach internetowych Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz bazie VigiAccess uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu.

„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 8.08.2023 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 URPL²

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,

² Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Cibinqo (abrocycytnib), Jyseleca (filgotynib), Olumiant (baricytynib), Rinvoq (upadacytynib) i Xeljanz (tofacycytnib) – 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: 8.08.2023 r.)

- 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 AlAT,
- zwiększona aktywność AspAT,
- zwiększenie masy ciała,
- ból głowy.

4.3. Komentarz Agencji

Głównymi ograniczeniami AKL wnioskodawcy są: brak badań bezpośrednio porównujących UPA z technologiami opcjonalnymi, brak wyników dla długiego okresu obserwacji, brak analizy bezpieczeństwa dla porównania UPA vs ETA oraz niezgodność kryterium kwalifikacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (wyłącznie nr-axSpA, podczas gdy do wnioskowanego programu lekowego będą mogli być włączani również pacjenci z postacią wyłącznie obwodową).

W AKL wnioskodawcy, w rozdz. 15 Ocena skuteczności i bezpieczeństwa UPA, w leczeniu spondyloartropatii obwodowej przedstawiono wyniki dla ŁZS. Należy mieć na uwadze, iż ŁZS stanowi odrębną jednostkę chorobową i nie jest przedmiotem niniejszej analizy.

W przeglądzie systematycznym Makris 2022 oceniano bezpieczeństwo upadacytynibu pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływu na profil lipidowy. Autorzy przeglądu wskazali, że leczenie upadacytynibem zwiększa stężenie cholesterolu LDL i HDL-C, jednak nie wpływa w istotny sposób na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych podczas ≤ 52-tygodniowego okresu obserwacji. Ponadto podkreślili, iż w celu oceny ryzyka konieczne jest prospektywne zbieranie danych dla większej liczby pacjentów

Natomiast w publikacji Ortolan 2022 dokonano aktualizacji danych dot. metod leczenia osiowego SpA, w tym oceny skuteczności i bezpieczeństwa nefarmakologicznych oraz farmakologicznych metod leczenia SpA. W przeglądzie wykazano, że UPA jest skuteczny zarówno w leczeniu ZZSK, jak i spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne 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 leku Rinvoq (upadacetynib) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla upadacetynibu (UPA) są leki finansowane obecnie w ramach Programu lekowego B.82 dotyczącego leczenia nr-axSpA:

- certolizumab pegol (CER),
- etanercept (ETA),
- iksekizumab (IKS),
- sekukinumab (SEK).

Powołując się na wyniki uzyskane w AKL wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA), w której zestawiono koszty różniące dla ocenianej interwencji i komparatorów przy jednoczesnym założeniu braku różnic w wynikach zdrowotnych. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-konsekwencji (CCA).

Analizę CMA przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wnioskodawca wskazał, że w „analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego”. Model ekonomiczny umożliwia wygenerowanie wyników z perspektywy wspólnej.

Do obliczeń wykorzystano program Microsoft Excel 2016.

Analizę CMA przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym. W analizie wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego. W modelu przyjęto, że długość cyklu wynosi 3 miesiące i uzasadniono, że długość ta „(...) odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie terapii”. W analizie nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Jako uzasadnienie takiego podejścia, wnioskodawca wskazał, że „w pierwszych cyklach modelu, w których generowany jest głównie koszt różniący terapii, chory może zmieniać linie leczenia po monitorowaniach, których częstotliwość jest spójna z długością cyklu w modelu (innymi słowy chory może kończyć bądź zmieniać terapię pomiędzy kolejnymi cyklami, a nie w środku cyklu; w związku z tym zastosowanie korekty połowy cyklu w analizie nie jest uzasadnione, ponieważ prowadziłyby do otrzymywania zaniżonych oszacowań kosztowych).”

W analizie zastosowano model Markowa, uwzględniający następujące stany związane z leczeniem chorych:

[Redacted text]

Założono, że pacjenci wchodzący do modelu [Redacted text]

W każdym cyklu może nastąpić zgon pacjenta kończący działanie modelu.

Zgodnie z programem lekowym B.82, w przypadku braku rezultatów leczenia, pacjenci mogą zmienić terapię na inną dostępną w ramach programu. Możliwe jest zastosowanie leku o tym samym mechanizmie działania lub zmiana na lek z innej grupy.

„(...) w modelu uwzględniono dwie linie leczenia chorych. Założono, że po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa chorzy przechodzą na kolejną linię leczenia z wykorzystaniem inhibitora IL-17 (przyjęto równe prawdopodobieństwa przejścia na SEK oraz IKS), zaś po niepowodzeniu terapii inhibitorem IL-17 chorzy rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem inhibitora TNF-alfa (uwzględniono równe prawdopodobieństwa przejścia na CER oraz ETA). W przypadku objęcia refundacją UPA w programie lekowym B.82 dostępny byłby przedstawiciel z grupy inhibitorów JAK, (...) przyjęto, że w modelu po niepowodzeniu terapii UPA chorzy przechodzą na kolejną linię leczenia z wykorzystaniem inhibitora TNF-alfa”.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentują rysunki poniżej.

Ryc. 2 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy (I linia leczenia w PL)

Ryc. 3 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy (II linia leczenia w PL)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W AKL wnioskodawcy wykorzystano badania RCT, lecz na ich podstawie nie wykazano istotnych statystycznie różnic między UPA a wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej wykorzystał wyniki badań SELECT-AXIS 2 (UPA vs. placebo) oraz COAST-X (IKS vs. placebo) i przyjął, że

W związku z tym wyniki badań SELECT-AXIS 2 oraz COAST-X w zakresie odpowiedzi BASDAI przyjęto za pewne zakresy skrajne skuteczności terapii biologicznej w leczeniu nr-axSpA, natomiast do modelowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w analizie podstawowej przyjęto wartości uśrednione z tych badań”.

W ramach analizy założono również, że parametry uzyskane po I monitorowaniu (po 3 ± 1 mies.) utrzymują się w czasie. Założenie to opiera się na wynikach zdrowotnych badań klinicznych wśród populacji odpowiadającej na leczenie. „W związku z brakiem odpowiednich danych dla okresu po 6 miesiącach leczenia do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania przyjęto odsetek chorych z wynikiem BASDAI<3 w populacji chorych spełniających kryterium BASDAI 50 po ok. 3 miesiącach terapii (BASDAI<3 to jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii)”.

Tabela 22. Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie – oszacowania wnioskodawcy

Terapia	Odpowiedź BASDAI 50 (kryterium odpowiedzi w I cyklu modelu)	BASDAI <3 i odpowiedź BASDAI 50	BASDAI <3 w populacji z odpowiedzią BASDAI 50 (kryterium odpowiedzi w II cyklu modelu)	Źródło danych
UPA	42,3%			badanie SELECT-AXIS 2
IKS	31,3%			badanie COAST-X
SEK	37,3%			badanie PREVENT
CER	42,8%			badanie C-axSpAnd
ETA	43,8%			badanie EMBARK

„Na podstawie danych przedstawionych w publikacji Exarchou 2015 oraz uwzględniając odsetek mężczyzn i kobiet w populacji chorych na nr-axSpA, przyjęto, że chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wykazują średnio 1,68 razy większe ryzyko zgonu niż osoby z populacji generalnej”. Natomiast śmiertelność w populacji generalnej, z uwzględnieniem płci i wieku, określono na podstawie tablic trwania życia GUS.

Uwzględnione koszty

W ramach CMA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe, stanowiące koszty różniące ocenianych technologii medycznych:

- koszty leków (w tym UPA);
- koszty podania leków.

Wnioskodawca zwrócił uwagę, że „(...) koszt kwalifikacji do programu lekowego i koszt monitorowania są kosztami nieróżniącymi, zatem nie zostały uwzględnione do oszacowania wydatków inkrementalnych analizy. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.”

W tabeli poniżej zestawiono dane dla ww. kategorii kosztowych uwzględnionych w modelu wnioskodawcy.

Tabela 23. Wybrane dane kosztowe uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
CZN za opakowanie leku Rinvoq bez RSS (PLN)		Dane wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
Koszt UPA za 1 mg bez RSS (PLN)	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
Koszt CER za 1 mg (PLN)	4,38	Przetargi publiczne
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	3,79	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych subst. czynnych)
Koszt IKS za 1 mg (PLN)	28,80	Przetargi publiczne
Koszt SEK za 1 mg (PLN)	10,27	Przetargi publiczne
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	Zarządzenie Nr 82/2023/DGL

Dawkowanie leku Rinvoq zostało przyjęte zgodnie z ChPL Rinvoq, tj. dawka doustna 15 mg raz na dobę („Założono, że chory przyjmuje lek samodzielnie, nie jest zatem generowany koszt związany z jego podaniem”).

Koszt podania leków podskórnych przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu z Zarządzenia Nr 82/2023/DGL. Na tej podstawie oszacowano koszty podania w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegóły dotyczące obliczeń zaprezentowano w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca wykorzystał wartość użyteczności chorych na nr-axSpA na podstawie publikacji Sieper 2016.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie testował alternatywnych wartości użyteczności.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej CMA wnioskodawcy przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych (zgodnie z Wytocznymi AOTMiT 2016).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej: CMA, UPA vs CER, vs ETA, vs IKS, vs SEK, perspektywa NFZ (tożsama z perspektywą wspólną) w 2-letnim horyzoncie czasowym

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS				
	UPA	SEK	IKS	CER	ETA
Koszt całkowity [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt UPA [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe koszty [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny [PLN]	-	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie UPA w miejsce [REDAKTOWANE] niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) jest [REDAKTOWANE]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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 wskazuje, iż „Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, ponieważ w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tą technologią jest etanercept).”

Według oszacowań wnioskodawcy technologią o najkorzystniejszym CUR jest ██████████

Cena maksymalna zbytu netto leku Rinvoq, przy której koszt stosowania UPA nie jest wyższy od kosztu stosowania ██████████ w 2-letnim horyzoncie czasowym wynosi ██████████. Oszacowana cena maksymalna jest ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przedstawił także oszacowania ceny progowej leku Rinvoq (upadacytynib), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Oszacowane ceny progowe wyniosły (niezależnie od uwzględnienia RSS):

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Oszacowane wartości progowe są ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości dla porównania UPA vs SEK, IKS, CER oraz ETA testowano parametry i założenia opisane w poniższej tabeli:

Tabela 22. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alter, min, max)	Źródła danych dla w analizie wrażliwości
Stopa dyskonta kosztów	5%	0%	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)	2	1	Założenie wnioskodawcy
		3	
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	41,2	40,3	COAST-X (Deodhar 2020), SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)
		42,1	
Odsetek mężczyzn	51,2%	41,5%	Deodhar 2022
Ryzyko zgonu chorych na nr-axSpA względem populacji generalnej	1,68	1,43	Exarchou 2015
		1,96	
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu	36,8%	31,3%	Deodhar 2022, Deodhar 2021, Maksymowych 2021, Dougados 2014
		42,3%	
		37,3%	
		42,8%	

		43,8%	
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu			Deodhar 2022, NICE Rinvoq 2022, Deodhar 2020, Deodhar 2021, Deodhar 2019, , Dougados 2014
Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku	5,0%	1,4%	EMA 2022, Deodhar 2020, Deodhar 2021, van der Heijde 2022
		8,5%	
		2,4%	
		2,1%	
Koszt podskórnego podania leku	Wszystkie podania leku odbywałyby się w ramach konsultacji ambulatoryjnej	Pierwsze podanie w trybie ambulatoryjnym. Wariant alternatywny zakłada, że „chory samodzielnie podaje sobie lek po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych (stąd naliczany jest jedynie koszt przeszkolenia przy pierwszym podaniu leku)”	Założenie wnioskodawcy
Źródło danych parametrów klinicznych	Średnia z uwzględnionych w analizie badań	badanie COAST-X	Deodhar 2022, Deodhar 2021, Deodhar 2020, Deodhar 2019, Maksymowych 2021, , Dougados 2014, van der Heijde 2022, NICE Rinvoq 2022, EMA 2022
		badanie SELCT-AXIS 2	
		badanie PREVENT	
		badanie C-axSpAnd	
		badanie EMBARK	
Terapia stosowana po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa	Średnia koszt inhibitorów IL-17 (SEK i IKS)	W razie niepowodzenia leczenia zgodnie z wytycznymi klinicznymi przyjęto, że w tamach kolejnej linii leczenia zastosowany będzie lek o odmiennym mechanizmie działania (inhibitor IL-17). Zastosowanie w ramach kolejnej linii leczenia jednego z wymienionych inhibitorów IL-17: 1. IKS 2. SEK	Założenie wnioskodawcy
Dawkowanie SEK w leczeniu podtrzymującym	co miesiąc	co 4 tyg.	Deodhar 2021

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 10 AE wnioskodawcy.

Tabela 24. Wybrane wyniki analizy wrażliwości: UPA vs SEK, IKS, CER oraz ETA, perspektywa NFZ

Parametr	Koszt inkrementalny UPA vs: z RSS / bez RSS (PLN)			
	SEK	IKS	CER	ETA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem UPA w miejsce SEK, IKS, CER oraz ETA miało uwzględnienie założeń dotyczących:

Ze względu na charakter analizy (technika minimalizacji kosztów) wnioskodawca odstąpił od wykonania wielokierunkowej analizy wrażliwości w porównaniu z komparatorami.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. 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?	?	Określona populacja może być potencjalnie zawężona w stosunku do wnioskowanej. Nie przedstawiono analizy ekonomicznej dla części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z obwodową SpA, którzy spełniają pozostałe zapisy do ocenianego programu lekowego. Szczegóły w rozdz. 3.1.2.2 niniejszej AWA.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę zostały wskazane prawidłowo.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na założenia dotyczące równości wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami pod względem skuteczności wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca założył, że [REDAKTOWANE]
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ, wnioskodawca wskazał, iż „w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego”.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących UPA z komparatorami. [REDAKTOWANE] do której włączono badania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym. W opinii Analityków Agencji horyzont czasowy został przyjęty prawidłowo.
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?	nd	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz scenariuszową analizę wrażliwości.

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

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

- „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji

danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy”;

- „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. W niniejszej analizie ograniczono się do modelowania 2 linii leczenia w programie lekowym”;
- „W ramach analizy podstawowej przyjęto, iż po wykazaniu braku lub utracie odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji oraz komparatora na kolejnej linii stosowane są ściśle określone terapie. Założono, że po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa chorzy przechodzą na kolejną linię leczenia z wykorzystaniem inhibitora IL-17 (przyjęto równe prawdopodobieństwa przejścia na SEK oraz IKS), zaś po niepowodzeniu terapii upadacynybem lub inhibitorem IL-17 chorzy rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem inhibitora TNF-alfa (uwzględniono równe prawdopodobieństwa przejścia na CER oraz ETA)”;
- „Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że nie odnaleziono wyników badań klinicznych, które pozwoliłyby ocenić skuteczność terapii po 6 miesiącach leczenia zgodnie z kryteriami odpowiedzi w programie lekowym B.82. Dlatego też w ramach niniejszej analizy założono, że parametry kliniczne uzyskane w trakcie I monitorowania (po 3 ± 1 miesiącach terapii) utrzymują się w czasie. Do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (po 6 ± 1 miesiącach terapii) przyjęto zatem odsetek chorych z wynikiem BASDAI<3 w populacji chorych spełniających kryterium BASDAI 50 po ok. 3 miesiącach terapii (BASDAI<3 to jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii).
[redacted]”;
- „Przyjęto również, że 1 rok trwa 52 tygodnie. W związku z różnymi jednostkami, w których określa się częstotliwość podawania leków (dni, tygodnie, miesiące) założono, że długość cyklu modelu CMA (3 miesiące) jest równa 13 tygodniom oraz 91 dniom”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem SEK, IKS, CER oraz ETA wykonano analizę CMA. Zdaniem analityków Agencji dla porównania UPA z komparatorami wykonano prawidłowy typ analizy.
[redacted]

[redacted] W związku z powyższym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mają również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

W ramach wnioskowanego programu lekowego, podczas kwalifikacji do terapii UPA oraz w ramach monitorowania leczenia UPA należy wykonać więcej badań niż w przypadku leczenia pozostałymi lekami refundowanymi w programie lekowym B.82 (tj. morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów oraz oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram)). Stanowi to różnicę w porównaniu z komparatorami, które w ramach kwalifikacji wymagają mniejszej ilości badań, natomiast w AE wnioskodawcy nie zostało to uwzględnione.

Wnioskodawca w ramach AE wskazał, że wyniki perspektywy wspólnej oraz NFZ są tożsame, jednakże nie przedstawił wyników z perspektywy wspólnej. Natomiast w ramach dostarczonego przez wnioskodawcę modelu elektronicznego możliwe jest wygenerowanie wyników dla każdej z rozpatrywanych perspektyw.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

Ograniczeniem danych CMA wnioskodawcy jest brak odnalezienia wyników badań dla kryteriów zgodnych z programem lekowym B.82 czyli wyników skuteczności leczenia po 6 miesiącach. Wnioskodawca w ramach niniejszej CMA arbitralnie założył, że parametry kliniczne uzyskane w trakcie I monitorowania będą utrzymywały się w czasie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej wprowadzono wartości zerowe bądź skrajne dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów). Sprawdzono również poprawność sumowania wartości odsetków chorych w poszczególnych stanach modelu. Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w rozdz. 11.1, tab. 25. AE wnioskodawcy.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca odnalazł 1 analizę ekonomiczną dotyczącą wnioskowanego wskazania (opracowanie NICE Rinvoq 2022).

W analizie NICE Rinvoq 2022 rozważano węższą populację niż aktualnie wnioskowana: analizę przeprowadzono jedynie dla pacjentów wykluczonych ze stosowania inhibitorów TNF-alfa lub nieskutecznie leczonych lekami tej grupy. Szczegóły udostępnionych publicznie wyników odnalezionej analizy wnioskodawca przedstawił w tab. 26, w rozdz. 11.2 AE.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej „(...) ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji.”

Poprzez wprowadzenie wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych z wartościami zawartymi w opinie analizy Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione wyniki AE wnioskodawcy. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali istotnych błędów w formułach modelu. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

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

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że zastosowanie UPA w miejsce

Największe ograniczenie analizy brak danych dla wyników skuteczności po 6 miesiącach (co zakładają zapisy wnioskowanego programu lekowego) oraz nieuwzględnienie różnicy pomiędzy większą ilością badań przy kwalifikacji i w ramach monitorowania leczenia dla UPA w porównaniu z komparatorami.

W ramach wyszukiwania systematycznego analiz ekonomicznych, wnioskodawca odnalazł jedną publikację (NICE Rinvoq 2022), w której wykazano, że stosowanie UPA jest porównywalne do stosowania IKS i SEK w populacji pacjentów z nr-axSpA. Wykonana w ramach publikacji analiza kosztów wykazała oszczędności związane ze stosowaniem UPA względem IKS i SEK w leczeniu nr-axSpA. Ograniczeniem opracowania było to, że populacja chorych ograniczała się do pacjentów, którzy nie mogą stosować leczenia inhibitorami TNF-alfa lub leczenie tą grupą leków jest w ich przypadku nieskuteczne.

W analizie weryfikacyjnej OT.4231.38.2021 (Taltz, iksekizumab), w której oceniano iksekizumab w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” przeprowadzono porównanie ekonomiczne IKS względem ETA i CER za pomocą techniki analitycznej CMA, podobnie jak w analizowanej AE. Ponadto przeprowadzono również dodatkowe porównanie IKS względem BSC za pomocą techniki analitycznej CUA. Analizę CMA przeprowadzono w 1,5 rocznym horyzoncie czasowym. W analizie nie uwzględniono części wnioskowanej populacji tj. pacjentów z obwodową SpA. Uwzględniono kategorie kosztowe, uznane za koszty różniące, tj. koszty leków oraz koszty podania leków.

W AWA Cosentyx (OT.4231.33.2021), w której oceniano sekukinumab w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, również zastosowano CMA. Porównanie przeprowadzono względem terapii ETA. Analiza przeprowadzona została w 2 letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono kategorie kosztowe, uznane za koszty różniące: koszty leków oraz koszty leczenia w programie (w tym: koszty kwalifikacji do programu, diagnostyki i monitorowania oraz porad ambulatoryjnych).

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 upadacytynibu (UPA, Rinvoq) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wnioskodawca wskazał, iż „wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego”. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od stycznia 2024 r. do końca grudnia 2025 r.).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym przedstawiono aktualną sytuację, czyli brak finansowania leku Rinvoq (upadacytynib) i założono, iż pacjenci z wnioskowanym wskazaniem stosują leki obecnie dostępne w ramach programu lekowego B.82: certolizumab pegol (CER), etanercept (ETA), iksekizumab (IKS) lub sekukinumab (SEK). Natomiast w scenariuszu nowym przewidziano wprowadzenie finansowania upadacytynibu w ramach programu lekowego B.82. Założono, że upadacytynib będzie przejmował część udziałów IKS i SEK. Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się oszacowaną wielkością populacji.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8), spełniający kryteria selekcji do wnioskowanego programu lekowego (PL).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie danych:

- ze Statystyk NFZ za lata 2017-2021, na podstawie których wyznaczono liczbę chorych leczonych w ramach programu lekowego B.82 w poszczególnych półroczach tego okresu;
- Sprawozdanie NFZ za 2022 r., z którego zaczerpnięto informacje o liczbach chorych leczonych poszczególnymi substancjami w ramach programu lekowego w I półroczu 2022 r. Ze względu na możliwość zmiany terapii w ramach PL, suma pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami przekraczała populację pacjentów leczonych w PL. „W związku z tym liczbę chorych leczonych w PL B.82 w I półroczu 2022 r. wyznaczono, mnożąc wartość ze Sprawozdań NFZ przez odpowiedni współczynnik oszacowany na podstawie danych ze Statystyk NFZ (stosunek liczby chorych leczonych w PL B.82 do sumy liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami w PL B.82)”.

„(...) estymację od II połowy 2022 roku wykonano w 3 wariantach – minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym, dzięki czemu wyznaczono różne potencjalne trendy obrazujące liczbę chorych leczonych w PL B.82 w kolejnych półroczach obejmujących także horyzont czasowy analizy”. Prognozę liczebności populacji docelowej na kolejne lata analizy (tj. lata 2022-2026) przeprowadzono w następujący sposób:

- wariant minimalny: prognozę „wykonano na podstawie linii trendu z okresu od I połowy 2017 r. do I połowy 2022 r.”;
- wariant maksymalny: prognozę „wykonano na podstawie linii trendu z okresu od II połowy 2020 r. do I połowy 2022 r., ze względu na wystąpienie znacznego wzrostu liczby chorych w tym okresie”;
- wariant prawdopodobny: obliczono średnią wartość z wariantów minimalnego i maksymalnego.

Na podstawie wyznaczonej liczebności populacji docelowej, oszacowano liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym. Oszacowań tych dokonano osobno dla każdego z 24 miesięcy horyzontu czasowego AWB jako sumę 2 grup pacjentów:

- „rozpoczynających nową linię leczenia w Programie lekowym B.82 od UPA;
- kontynuujących terapię w programie – chorych, którzy w danym miesiącu kontynuują leczenie UPA rozpoczęte w którymkolwiek z poprzednich miesięcy horyzontu czasowego”.

Liczbę nowych pacjentów leczonych UPA określono na podstawie oszacowanej wielkości populacji docelowej oraz odsetka pacjentów rozpoczynających nową linię leczenia w rocznej populacji leczonej w PL (na podstawie danych ze Statystyk NFZ za lata 2019-2021) i założonych udziałów UPA. Przyjęto, że nową linię leczenia w ramach PL B.82 rozpoczyna rocznie 45,4% pacjentów z populacji docelowej.

„Liczby chorych kontynuujących terapię w programie w kolejnych miesiącach oszacowano od lipca 2022 r., tj. od miesiąca wejścia do refundacji sekukinumabu i iksekizumabu, tak by uzyskać informację, ilu chorych będzie kontynuować poszczególne terapie w chwili rozpoczęcia horyzontu czasowego analizy”.

Oszacowanie udziałów

Wnioskodawca założył, iż iksekizumab oraz sekukinumab, objęte refundacją w ramach PL B.82, „osiągną połowę udziałów w populacji rozpoczynających leczenie w programie lekowym B.82 (udziały te będą rosnąć stopniowo aż osiągną docelowy poziom po 12 miesiącach od objęcia refundacją leków nowej generacji)”.

„W scenariuszu istniejącym założono, że udziały przypadające lekom nowej generacji (50%) będą podzielone proporcjonalnie pomiędzy IKS i SEK na podstawie udziałów tych substancji w populacji chorych rozpoczynających leczenie w programie lekowym B.47 w latach 2019-2021 (oba leki zostały objęte refundacją w PL B.47 w tym samym miesiącu analogicznie jak w PL B.82, co zapewnia porównywalność danych). Udziały pozostające inhibitorom TNF-alfa (50%) będą natomiast podzielone proporcjonalnie pomiędzy CER i ETA na podstawie udziałów tych substancji w populacji chorych rozpoczynających leczenie w programie lekowym B.82 z II połowy 2021 r. (ostatni okres, dla którego dostępne są dane).”

Natomiast w scenariuszu nowym, wnioskodawca założył, że udziały CER i ETA (leki starej generacji) będą tożsame z udziałami w scenariuszu istniejącym. „W przypadku leków nowej generacji ich łączne udziały także się nie zmienią względem scenariusza istniejącego (50%), jednak UPA (inhibitor JAK) jako przedstawiciel drugiej klasy leków w tej grupie (po inhibitorach IL-17) osiągnie połowę udziałów przypadających lekom nowej generacji, czyli 25% (przy czym udziały UPA będą rosnąć stopniowo w ramach krzywej wejścia, a zgodnie z założeniami analizy podstawowej stabilizacja udziałów nastąpi w 12. miesiącu horyzontu czasowego). Udziały przypadające IKS i SEK będą natomiast pomniejszone proporcjonalnie o połowę względem scenariusza istniejącego”.

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Substancja	Udziały w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
UPA	0,0%	25,0%
CER	29,6%	29,6%
ETA	20,4%	20,4%
IKS	23,2%	11,6%
SEK	26,8%	13,4%

Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty wskazane przez wnioskodawcę jako koszty różniące:

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

Założono, iż koszty monitorowania leczenia, koszty zależne od stanu zdrowia oraz koszty leczenia działań niepożądanych są jednakowe bez względu na stosowaną terapię w ramach PL B.82. „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”.

Koszty uwzględnione w AWB zaczerpnięto z AE wnioskodawcy (szczegóły przedstawiono w rozdz. 8. AE wnioskodawcy oraz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA). „Jedyną różnicę stanowiła długość cyklu,

dla którego wykonywano oszacowania (...), w przypadku analizy wpływu na budżet koszty szacowano w cyklach miesięcznych”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

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

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, w wariantcie z RSS będzie związane z [redacted] z perspektywy NFZ. [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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 populacji docelowej oparto na liczebności pacjentów leczonych / rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego B.82. Natomiast nie uwzględniono pacjentów, którzy nie mogą być leczeni substancjami aktualnie refundowanymi w ramach PL B.82, natomiast mogli by otrzymać terapię UPA. 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?	?	We wszystkich analizach wnioskodawcy (AKL, AE i AWB) jako komparatory dla wnioskowanej technologii uwzględniono CER, ETA, IKS i SEK. Jednakże w ramach AWB wnioskodawcy założono, że UPA będzie przejmował udziały jedynie IKS i SEK. Założenia tego nie testowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	UPA nie jest aktualnie refundowany w analizowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	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. Uwzględniając sposób dawkowania wskazany we wnioskowanym programie lekowym (15 mg/d) oraz założenie, że rok ma 365 dni, na zaspokojenie przyszłych potrzeb związanych z objęciem refundacją wnioskowanej technologii potrzebnych będzie [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej 1244.0 Upadacetynib
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę 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. 6. AWB wnioskodawcy):

- „W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono dane ze Statystyk NFZ za lata 2017-2021 oraz Sprawozdań NFZ za I połowę 2022 r. 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. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Rinvoq, 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu, ponieważ będzie to jedyny lek (jedynie opakowanie leku z przyporządkowanym kodem EAN) w tej grupie”;
- „Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 52 tygodnie”.

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 większych 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.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. Oszacowania populacji docelowej oparto na liczebności pacjentów leczonych / rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego B.82. Natomiast nie uwzględniono pacjentów, którzy nie mogą być leczeni substancjami aktualnie refundowanymi w ramach PL B.82 (tj. CER, ETA, SEK lub IKS), natomiast mogliby otrzymać terapię UPA.

Trzeba także zwrócić uwagę na rozbieżności między zapisami wnioskowanego programu lekowego (tj. możliwość stosowania UPA w leczeniu SpA zarówno w postaci osiowej, jak i obwodowej) a zarejestrowanym wskazaniem leku Rinvoq (upadacytynib), tj. leczenie czynnej osiowej nieradiograficznej spondyloartropatii – patrz też rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA. Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań powołał się na raport PTR 2021, iż „Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców”. W związku z brakiem konkretnego podziału klasyfikacyjnego na postać osiową i obwodową SpA oraz możliwość współwystępowania ww. postaci u pacjentów z SpA, istnieje możliwość, iż oszacowania liczebności populacji zostały niedoszacowane.

Jednocześnie wg danych z udostępnionej przez NFZ Agencji, liczba pacjentów, leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” w latach 2017-2022 [redacted] oszacowana przez wnioskodawcę (wyniosła od 41 w roku 2017 do 111 pacjentów w 2022 r., patrz. rozdz. 3.3. AWA).

Eksperti, ankietowani przez Agencję wskazywali liczebności pacjentów, którzy mogliby otrzymywać terapię UPA, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Prof. Włodzimierz Samborski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii) wskazał, iż lek Rinvoq (upadacytynib) byłby stosowany u 100 osób z postacią osiową SpA i u 50 osób z postacią obwodową (zarówno w I, jak i II roku refundacji). Natomiast prof. Brygida Kwiatkowska (Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii) oszacowała, iż w I roku refundacji UPA stosować będzie 0,2% pacjentów z postacią osiową SpA i 0,1% pacjentów z obwodową postacią SpA, natomiast w II roku refundacji, odpowiednio: 0,5% i 0,2%. Ze względu na fakt, iż w AWB wnioskodawcy założono stopniowe osiągnięcie założonych udziałów UPA, a liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym,

[redacted] analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych w zakresie uwzględnienia liczebności populacji wskazanej przez ankietowanych ekspertów.

Wnioskodawca w ramach AWB założył, iż UPA będzie przejmował udziały jedynie IKS i SEK (tj. „upadacytynib będzie rywalizować o udziały z lekami nowej generacji”. W ramach przekazanych uzupełnień, wnioskodawca wskazał, że „Inhibitory TNF-alfa (certolizumab pegol i etanercept) są lekami dużo starszej generacji i zarejestrowanymi (oraz refundowanymi) w tym wskazaniu wiele lat wcześniej niż inhibitory IL-17 czy UPA. W związku z tym należy zakładać, że podstawowy wybór w przypadku podejmowania decyzji o terapii chorego dotyczy wyboru generacji leku, a dopiero w ramach danej generacji konkretnej grupy (inhibitor IL-17 vs inhibitor JAK w przypadku leków nowej generacji), a następnie substancji czynnej w ramach danej grupy. Ponadto założenia dotyczące zarówno sumarycznych udziałów leków nowej generacji w programie lekowym, jak i udziałów samego UPA testowano w ramach analizy wrażliwości”. Należy jednak zauważyć, iż w ramach analizy wrażliwości, wnioskodawca testował jedynie osobno: alternatywne udziały leków nowej generacji i alternatywne udziały UPA, natomiast nie testowano możliwości przejmowania rynku CER i ETA przez UPA. Ponadto, należy zauważyć, iż oszacowane przez wnioskodawcę średnie koszty w cyklu [redacted]

W związku z powyższym, brak uwzględnienia przejmowania rynku przez UPA od wszystkich aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych dostępnych w ramach programu lekowego B.82 (tj. nie tylko od IKS i SEK, ale również od ETA i CER), może wpływać na wnioskowanie z AWB i wiarygodność analizy wnioskodawcy. Prognozowane udziały UPA, SEK, ETA i CER są niepewne i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości. W związku z powyższym, wnioskowanie z niniejszej analizy obarczone jest wysoką niepewnością, a wyniki AWB należy traktować z dużą ostrożnością.

Na podstawie danych NFZ, udostępnionych Agencji, nie było możliwości oszacowania udziałów CER, ETA, IKS i SEK. IKS i SEK zostały objęte refundacją w ramach programu lekowego B.82 w lipcu 2022 r. i dostępne dane NFZ nie zawierają zaraportowanych danych dotyczących zrefundowanych opakowań ww. substancji oraz liczby pacjentów, u których je zastosowano (patrz też rozdz. 3.5. niniejszej AWA).

Mając również powyższe ograniczenia na uwadze, przyjęty horyzont czasowy może nie być wystarczający do ustalenia się rzeczywistej równowagi na rynku, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, iż IKS i SEK w ocenianym wskazaniu został objęty refundacją stosunkowo niedawno (opisany powyżej brak danych NFZ).

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 20 czerwca 2023 r.) niż obwieszczenie wykorzystane w analizach wnioskodawcy (tj. z dnia 21 grudnia 2021 r.). Jednakże w oszacowaniach AWB (a także AE wnioskodawcy, z której zaczerpnięto dane dotyczące kosztów) ceny CER, IKS i SEK zaczerpnięto z innego źródła: danych przetargowych. Natomiast ceny ETA zaczerpnięto z danych NFZ za lata 2018-2022 (dane z 2022 r. za okres: styczeń-październik). Zgodnie z danymi NFZ udostępnionymi Agencji, średni koszt ETA w AWB: 3,79 PLN, średni koszt za 1 mg ETA wg danych NFZ udostępnionych Agencji: 4,61 PLN). Jednakże w związku z tym, iż według założeń wnioskodawcy wnioskowana technologia nie będzie przejmowała udziałów ETA, a zatem koszty ETA są kosztami nieróżnicującymi, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie (tj. aktualizacji kosztu ETA w modelu wnioskodawcy).

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:

- wariant minimalny analizy;
- wariant maksymalny analizy;
- naliczanie kosztu podskórnego podania tylko w ramach pierwszego podania;
- alternatywne dawkowanie SEK w leczeniu podtrzymującym (co 4 tyg.);
- alternatywny odsetek pacjentów rozpoczynających nową linię leczenia w rocznej populacji leczonej w programie lekowym B.82;
- alternatywne udziały leków nowej generacji w populacji chorych rozpoczynających leczenie w programie lekowym B.82;
- alternatywne udziały UPA w populacji chorych rozpoczynających leczenie w programie lekowym B.82 w scenariuszu nowym;
- alternatywne okresy, po których UPA osiągnie docelowe udziały w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie lekowym B.82.

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

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

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

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, w wariantcie z RSS, [REDACTED] dla płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej. Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniki AWB wskazują na [REDACTED] płatnika publicznego.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy, szczególnie pominięcie przejmowania udziałów przez UPA od ETA i CER. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji testowane w analizie wariantów skrajnych miały wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego. [REDACTED]

W związku z powyższym, brak uwzględnienia przejmowania rynku przez UPA od ETA i CER, może wpływać na wnioskowanie z AWB i wiarygodność analizy wnioskodawcy.

W ramach wcześniej ocenianych przez AOTMiT wniosków refundacyjnych dotyczących wnioskowanego wskazania, zakładano, że:

- IKS będzie przejmował część udziałów wszystkich substancji dostępnych wówczas w ramach programu lekowego (PL) B.82, tj. CER i ETA (AWA Taltz (iksekizumab): OT.4231.38.2021);
- SEK będzie przejmował część udziałów CER, wskazano, iż ETA był wówczas dostępny w ramach PL B.82 „stosunkowo krótko”. Analitycy Agencji zwrócili uwagę, iż prognozowane udziały SEK, ETA i CER za niepewne i mogące nie odzwierciedlać rzeczywistości (AWA Cosentyx (sekukinumab): OT.4231.33.2021).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



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 ekspertów, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 31. Uwagi ekspertów klinicznych do wnioskowanego programu lekowego

Oceniany program lekowy	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii	dr n. med. Marcin Stajszczyk Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskie Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności Ustroń
Kryteria kwalifikacji	„1 a. Konieczne zmniejszenie długości czasu stosowania 2 NLPZ do 2 tygodni każdy lek (razem 4 tygodnie) – zgodnie z aktualnymi rekomendacjami”	„brak uwag”	<p>„Zmiana czasu nieskutecznego leczenia NLPZ z 4 tygodni dla 2 leków oddzielnie do 4 tygodni łącznie”</p> <p>„W opisie pkt 5 brakuje upadacytynibu – pozostał jedynie zapis "do leczenia biologicznego", a upadacytynib nie jest lekiem biologicznym ty ko inh bitorem JAK, więc taki opis de facto wyklucza możliwość kwalifikacji do upadacytynibu na podstawie tak brzmiącego pktu 5.</p> <p>Powinno być "...do leczenia biologicznego lub upadacytynibem..." (taki schemat jest w B.33) lub należy wykreślić słowo "biologicznego" i pozostawić "...do leczenia." (taki schemat jest w B.35).</p> <p>Podobnie błędny opis tego punktu znajduje się w programie lekowym B.36 dot. leczenia ZZSK, gdzie także odnosi się on jedynie "...do leczenia biologicznego..." chociaż w programie są refundowane także dwa inhibitory JAK – upadacytynib i tofacytynib.</p> <p>Są to błędy merytoryczne, które odbierają pacjentom ich prawa do leczenia”.</p> <p>„Zapis wprowadzony przez MZ jest bardzo nieprecyzyjny, bo nie wiadomo, co regulator miała na myśli pisząc "za wyjątkiem trwających badań klinicznych" – jest sprawą oczywistą, że jeśli badanie trwa, tzn. pacjent stosuje lek w ramach badania, to nie jest włączany jednocześnie do PL, ale jeśli jest to faza przedłużona badania klinicznego, a lek otrzymał refundację w Polsce to badanie jest najczęściej zamykane – w takiej sytuacji pacjent powinien mieć możliwość kontynuacji leczenia w programie, w którym czas leczenia jest nieograniczony.</p> <p>W przypadku, kiedy obecnie obowiązujący zapis miałby oznaczać brak możliwości kontynuacji leczenia w programie przez pacjenta, który był leczony w badaniu klinicznym do chwili planowego włączenia do programu i jest w remisji, to zmuszałby chorych do przerwania leczenia i oczekiwania na rzut choroby i dopiero wtedy na zasadach ogólnych pacjent mógłby być zakwalifikowany do PL.</p> <p>Proszę rozważyć jego zmianę poprzez wykreślenie wątpliwego interpretacyjnie fragmentu dot. badań klinicznych, tj. "za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków”.</p>
Kryteria i warunki zmiany terapii na inną	„nie mam uwag”	„brak uwag”	–
Czas leczenia w programie	„nie mam uwag”	„brak uwag”	–
Kryteria wyłączenia z programu	„nie mam uwag”	„brak uwag”	–

Oceniany program lekowy	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii	dr n. med. Marcin Stajszczyk Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskie Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności Ustroń
Kryteria ponownego włączenia do programu	„nie mam uwag”	„brak uwag”	–
Dawkowanie	„nie mam uwag”	„brak uwag”	„Brak akceptacji PTR dla proponowanej zmiany opisu części "Dawkowanie". Brak uzasadnienia dla szczegółowego opisu sposobu dawkowania przepisanego z ChPL. Taki opis nie funkcjonuje w żadnym innym programie reumatologicznym, ale także dot. leczenia łuszczycy oraz chorób zapalnych jelit. Proszę o powrót do obecnie obowiązującego w programie B.82 zapisu "Dawkowanie" odwołującego się do ChPL zamiast proponowanych w tym projekcie (przekreślone), tj: "Certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab i upadacytyn b należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii."
Modyfikacja dawkowania	„nie mam uwag”	„brak uwag”	„Pozostawienie obecnego zapisu”.
Kontynuacja leczenia w warunkach domowych	„nie mam uwag”	„brak uwag”	„Zapis nieprecyzyjny bez wartości dodanej do poprzednio obowiązujących regulacji, pacjenci od zawsze są leczeni w „warunkach domowych” ponieważ leki wydawane są do stosowania w domu samodzielnie przez pacjenta od początku istnienia programów i zawsze chorzy są szkoleni z podawania leków. Zapis opisuje to co ma miejsce od zawsze. Wartość dodana nowego zapisu jest w części monitorowanie i dotyczy usankcjonowania na poziomie opisu programu możliwości wydawania leków do max. 6 m-cy oraz wykonywania oceny skuteczności/monitorowania w stanie stabilnym 2x w roku (lub 1x w szczególnych warunkach)”
Badania przy kwalifikacji	„nie mam uwag”	„brak uwag”	„Wykonywanie badania anty-HBc – wskazane doprecyzowanie rodzaju p/ciał (total) adnotacja "do decyzji lekarza" jak w innych badaniach, czyli: 12) przeciwciała anty-HBc total (do decyzji lekarza) Proponowana zmiana powinna dot. także tego zapisu w PL B.33, 35 i 36 wprowadzonych od 1 maja i 1 lipca. Uwagi w zał. w opisie programu. W pkt 15 oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram) – u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem „usunąć termin "lipidogram" – niepotrzebne, nie ma w żadnym innym programie dla tego samego opisu – jest szczegółowo opisane jakie badania należy wykonać i każdy lekarz wie, że jest to lipidogram”.
Monitorowanie leczenia	„nie mam uwag”	„brak uwag”	„brak uwag dot. wskaźników monitorowania. W pkt 7 „usunąć termin "lipidogram" – niepotrzebne, nie ma w żadnym innym programie dla tego samego opisu – jest szczegółowo opisane jakie badania należy wykonać i każdy lekarz wie, że jest to lipidogram”.

W ramach dodatkowych uwag dr n. med. Marcin Stajszyk wskazał:

- „Wprowadzenie nowej opcji terapeutycznej do PL B.82 jest zasadne klinicznie”.
- „Upadacytynib będzie pierwszym lekiem doustnym z grupy inhibitorów JAK dostępnym w tym wskazaniu”.
- „Z uwagi na jednoczesną rejestrację we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna, jak podano w dokumencie, będzie jedynym lekiem w programie dla pacjentów z rozpoznaniem nr-SpA i jednoczesnym rozpoznaniem choroby zapalnej jelit. Pozostałe refundowane terapie nie są zarejestrowane w UE we wskazaniach gastroenterologicznych”.

Dodatkowo prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski wskazał, iż „Polska nie dysponuje wiarygodnymi badaniami epidemiologicznymi. Nasze szacunki opieramy na badaniach bądź rejestrach z krajów o zbliżonej strukturze społecznej. Stąd moja sugestia o liczbie chorujących oceniana na ok 38 000 osób. Liczba nowych zachorowań jest również trudna do oszacowania. Rozpoznanie ZZSK następuje często po kilku, a nawet kilkunastu latach. Powodem są czasem niespecyficzne, niezbyt burzliwe objawy lub trudny dostęp do specjalisty. Zatem pomimo 1 000, a może nawet większej liczby nowych zachorowań oceniana technologia może znaleźć zastosowanie w szacowanej w punkcie 1 liczbie osób [nr-axSpA rok 1: 100, rok 2: 100; nr-pSpA rok 1: 50, rok 2: 50]”.

W ramach zlecenia, Minister Zdrowia poprosił o ocenę wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego”. W swoich opiniach eksperci wskazali, iż wymienione wskaźniki monitorowania i odpowiedzi na leczenie są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynib) we wskazaniu leczenia pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK 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 7.08.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Rinvoq, upadacitinib, upadacetynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym 3 warunkowe. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną, jaką stanowi upadacetynib w leczeniu aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia, u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ. NICE ograniczył rekomendację do konkretnej populacji pacjentów (z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem możliwości leczenia inhibitorami TNF-alfa) oraz zapewnienia odpowiedniej, ustalonej ceny leku. SMC wskazuje, iż rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS). Natomiast w rekomendacji HAS wskazano, iż w rozważanej populacji lek Rinvoq (upadacetynib) stanowi III i kolejną linię leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla leku Rinvoq (upadacetynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	leczenie aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (wykazanego poprzez zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI), u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Upadacetynib jest rekomendowany jedynie, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewystarczającej odpowiedzi lub braku możliwości leczenia inhibitorami TNF-alfa; • dostarczenia przez wnioskodawcę leku w obniżonej cenie, zgodnie z uzgodnionymi warunkami. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komitet stwierdził, że stosowanie upadacetynibu wiąże się z kosztami i ogólnymi korzyściami zdrowotnymi, porównywalnymi do innych leków biologicznych stosowanych w tej populacji.</p> <p>Ocena została przeprowadzona na podstawie badania RCT, w którym wykazano znaczącą przewagę upadacetynibu nad placebo. Dodatkowo wykonano porównanie pośrednie z finansowanymi w opisanym wskazaniu lekami biologicznymi i wykazano ich porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo.</p>
G-BA 2023		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wykazano, iż w porównaniu z odpowiednim komparatorem (tj. inhibitorami TNF-α (etanercept, adalimumab, golimumab lub certolizumab pegol) lub inhibitorami IL-17 (sekukinumab lub iksekizumab)) dodatkowa korzyść stosowania upadacetynibu nie została udowodniona.</p> <p>Leczenie upadacetynibem powinni rozpoczynać i monitorować wyłącznie lekarze mający doświadczenie w leczeniu osiowej spondyloartropatii.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2023		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Upadacytynib stanowi dodatkową opcję leczenia w terapeutycznej klasie leków immunosupresyjnych. Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS), który poprawia opłacalność upadacytynibu lub ceny katalogowej, która jest równoważna lub niższa.</p>
HAS 2022	leczenie aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia, u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosunek skuteczności do działań niepożądanych preparatu Rinvoq (upadacytyn b) jest niewielki, biorąc pod uwagę wielkość efektu w porównaniu z placebo oraz profil bezpieczeństwa klasy inhibitorów JAK; • Jako odpowiednie komparatory dla upadacytynibu wskazano: inhibitory TNF-α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept i golimumab) oraz inhibitory IL-17 (sekukinumab i iksekizumab); • W leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia, u osób z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ, lek Rinvoq (upadacytynib) stanowi III i kolejną linię leczenia; • HAS zwraca uwagę, iż inhibitory JAK (do których należy upadacytynib) zalecane są do stosowania, gdy nie jest dostępna odpowiednia alternatywa terapeutyczna dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, obecnych i byłych palaczy oraz w przypadku zwiększonego ryzyka poważnych chorób układu krążenia i raka. Należy je również stosować ostrożnie w przypadku istniejących wcześniej czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. <p>Istnieje małe prawdopodobieństwo, iż lek Rinvoq (upadacytynib) miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne, ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpowszechnienie nr-axSpA oraz jej wpływ na jakość życia i funkcjonowanie pacjentów; • potrzeba medyczna pacjentów z nr-axSpA została zaspokojona przez dostępne inhibitory TNF-α i IL-17; • częściową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę medyczną, z uwzględnieniem: niewielkiej wielkości efektu dla wykazanej przewagi upadacytynibu nad PLC pod względem aktywności choroby, zdolności funkcjonalnych i jakości życia, a także brak dowodów na korzyści wynikające z doustnej postaci podania upadacytynibu względem substancji podawanych w formie iniekcji. <p>Biorąc pod uwagę powyższe, Komitet HAS uznaje, że rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania leku Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu dopuszczenia do obrotu jest umiarkowana. Rekomendowana kwota refundacji: 30%</p>

Ponadto, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG³, procedura oceny produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu dotyczącym aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (wykazanego poprzez zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI), u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ, spełnia kryteria wykluczenia (z tejże oceny) z uwagi na prowadzony proces przez instytucję brytyjską – NICE [NICE 2023].

³ <https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/upadacitinib-rinvoq1/> (data dostępu: 7.08.2023 r.)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, w ramach którego miałyby być dostępny u dorosłych pacjentów z nr-axSpA lub nr-pSpA.

Zgodnie z ChPL Rinvoq wskazanie zarejestrowane dla UPA jest (nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa - nr-axSpA) węższe niż wskazanie wnioskowane tj. nie obejmuje postaci obwodowej.

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

Problem zdrowotny

Spondyloartropatie zapalne to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana.

Wyróżnia się postać osiową (ang. axial Spondyloarthritis, axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (ang. peripheral Spondyloarthritis, pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców.

Objawy dotyczą wielu układów w tym: ruchu, wzroku, krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego i pokarmowego.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównymi ograniczeniami AKL wnioskodawcy są: brak badań bezpośrednio porównujących UPA z technologiami opcjonalnymi, brak wyników dla długiego okresu obserwacji, brak analizy bezpieczeństwa dla porównania UPA vs ETA oraz niezgodność kryterium kwalifikacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (wyłącznie nr-axSpA, podczas gdy do wnioskowanego programu lekowego będą mogli być włączani również pacjenci z postacią wyłącznie obwodową).

W przeglądzie systematycznym Makris 2022 oceniano bezpieczeństwo upadacytynibu pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływu na profil lipidowy. Autorzy przeglądu wskazali, że leczenie upadacytynibem zwiększa stężenie cholesterolu LDL i HDL-C, jednak nie wpływa w istotny sposób na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych podczas ≤52-tygodniowego okresu obserwacji. W celu oceny ryzyka konieczne jest prospektywne zbieranie danych dla większej liczby pacjentów

Natomiast w publikacji Ortolan 2022 dokonano aktualizacji danych dot. metod leczenia osiowego SpA, w tym oceny skuteczności i bezpieczeństwa nefarmakologicznych oraz farmakologicznych metod leczenia SpA. W przeglądzie wykazano, że UPA jest skuteczny zarówno w leczeniu ZZSK, jak i spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Analiza bezpieczeństwa

Zestawienie wyników bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (sekukinumab, certolizumab pegol, iksekizumab) przeprowadzone na podstawie badań RCT, wskazuje, że u chorych stosujących UPA, częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych była porównywalna w stosunku do komparatorów. ETA nie uwzględniono w powyższym zestawieniu, ze względu na fakt, że badanie EMBARK było zaprojektowane na 24 tyg.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvoq, do bardzo często występujących działań niepożądanych (≥ 1/10) występujących po leczeniu upadacytynibem należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (przedstawione jako termin zgrupowany) oraz trądzik.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem AE wnioskodawcy AE było „określenie opłacalności stosowania w Polsce upadacytynibu (Rinvoq, UPA) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).”

W AE wnioskodawcy przeprowadzono porównanie UPA względem CER, ETA, IKS i SEK za pomocą techniki analitycznej CMA

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że zastosowanie UPA w miejsce [REDAKTOWANE]

Największe ograniczenie analizy brak danych dla wyników skuteczności po 6 miesiącach (co zakładają zapisy wnioskowanego programu lekowego) oraz nieuwzględnienie różnicy pomiędzy większą ilością badań przy kwalifikacji i w ramach monitorowania leczenia dla UPA w porównaniu z komparatorami.

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**. Według oszacowań wnioskodawcy technologią o najkorzystniejszym CUR jest [REDAKTOWANE]. Cena maksymalna zbytu netto leku Rinvoq, przy której koszt stosowania UPA nie jest wyższy od kosztu stosowania [REDAKTOWANE] w 2-letnim horyzoncie czasowym wynosi [REDAKTOWANE]. Oszacowana cena maksymalna jest [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przedstawił także oszacowania ceny progowej leku Rinvoq (upadacytynib), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Oszacowane ceny progowe wyniosły (niezależnie od uwzględnienia RSS): [REDAKTOWANE]

Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem AWB wnioskodawcy było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych upadacytynibu (UPA, Rinvoq) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).”

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, w wariancie z RSS będzie związane z [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ. [REDAKTOWANE]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy, szczególnie pominięcie przejmowania udziałów przez UPA od ETA i CER. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji testowane w analizie wariantów skrajnych miały wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego. [REDAKTOWANE]

W związku z powyższym, brak uwzględnienia przejmowania rynku przez UPA od ETA i CER, może wpływać na wnioskowanie z AWB i wiarygodność analizy wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci wskazali w ramach kryteriów kwalifikacji konieczne jest zmniejszenie długości czasu stosowania 2 NLPZ do 2 tygodni każdy lek (razem 4 tygodnie) – zgodnie z aktualnymi rekomendacjami”. Ponadto „W opisie pkt 5 brakuje upadacytynibu - pozostał jedynie zapis "do leczenia biologicznego", a upadacytynib nie jest lekiem biologicznym tylko inhibitorem JAK, więc taki opis de facto wyklucza możliwość kwalifikacji do upadacytynibu na podstawie tak brzmiącego pktu 5.

„Z uwagi na jednoczesną rejestrację we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna jak podano w dokumencie, będzie jedynym lekiem w programie dla pacjentów

z rozpoznaniem nr-SpA i jednoczesnym rozpoznaniem choroby zapalnej jelit. Pozostałe refundowane terapie nie są zarejestrowane w UE we wskazaniach gastroenterologicznych”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym 3 warunkowe. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną, jaką stanowi upadacetynib w leczeniu aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia, u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ. NICE ograniczył rekomendację do konkretnej populacji pacjentów (z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem możliwości leczenia inhibitorami TNF-alfa) oraz zapewnienia odpowiedniej, ustalonej ceny leku. SMC wskazuje, iż rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS). Natomiast w rekomendacji HAS wskazano, iż w rozważanej populacji lek Rinvoq (upadacetynib) stanowi III i kolejną linię leczenia.

Uwagi dodatkowe

W ramach zlecenia, Minister Zdrowia poprosił o ocenę wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego”. W swoich opiniach eksperci wskazali, iż wymienione wskaźniki monitorowania i odpowiedzi na leczenie są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu.

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

C-axSpAnd (Deodhar 2019)	Deodhar A, et al.: Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2019 Jul;71(7):1101-1111.
C-axSpAnd (Maksymowych 2021)	Maksymowych WP, et al.: Predictors of long-term clinical response in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving certolizumab pegol. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2021 Oct 29;23(1):274.
COAST-X (Deodhar 2020)	Deodhar A, et al.: COAST-X Study Group. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2020 Jan 4;395(10217):53-64.
EMBARK (Dougados 2014)	Dougados M, et al.: Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Aug;66(8):2091-102.
Makris 2022	Makris A, et al.: The Effect of Upadacitinib on Lipid Profile and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>J Clin Med.</i> 2022 Nov 22;11(23):6894.
Ortolan 2022	Ortolan A, et al.: Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2023 Jan;82(1):142-152.
PREVENT (Deodhar 2021)	Deodhar A, et al.: Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021 Jan;73(1):110-120.
RAPID-axSpA (Landewe 2014)	Landewé R, et al.: Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jan;73(1):39-47.
SELECT-AXIS 2 (ab.konf. Van den Bosch)	Van den Bosch F., et al.: Placebo-Controlled Efficacy and Safety of Upadacitinib Through One Year in Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. Abstract N°: 2374
SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022)	Deodhar A, et al.: Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2022 Jul 30;400(10349):369-379.
SELECT-AXIS 2 (Kiltz 2023)	Kiltz U, et al.: Effect of Upadacitinib on Quality of Life and Work Productivity in Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From Randomized Phase 3 Trial SELECT-AXIS 2. <i>Rheumatol Ther.</i> 2023 Aug;10(4):887-899

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASAS-AULAR 2022	Ramiro S. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2023;82:19-34.
G-BA 2023 justification	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Upadacitinib (new therapeutic indication: non-radiographic axial spondyloarthritis) of 16 February 2023.
G-BA 2023 resolution	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Upadacitinib (new therapeutic indication: non-radiographic axial spondyloarthritis) of 16 February 2023.
HAS 2022	Haute Autorité de Santé (HAS): Assess Health Technologies: upadacitinib RINVOQ 15 mg, sustained-release tablet. New indication. Adopted by the Transparency Committee on 9 November 2022; SUMMARY.
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Upadacitinib for treating active non-radiographic axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance. Published: 1 February 2023 www.nice.org.uk/guidance/ta861 .
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium (SMC): upadacitinib 15mg prolonged-release tablets (Rinvoq). Product update SMC2532; 13 January 2023.

Yu D. et. al. Treatment of peripheral spondyloarthritis <https://www.uptodate.com/contents/search> (dostęp: 9.08.2023 r.)

UpToDate 2023 Yu D. et. al. Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults?search=spondyloarthritis&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3 (dostęp: 9.08.2023 r.)

Pozostałe publikacje

AOTMiT
OT.4331.34.2018 Analiza weryfikacyjna Agencji Nr: OT.4331.34.2018
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/170/AWA/170_OT.4331.34.2018_ERELZ_I_2018.10.04_BIP.pdf

AWA Cosentyx Analiza weryfikacyjna Agencji nr: OT.4231.33.2021
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/097/AWA/97_AWA_4231.33.2021_Cosentyx_2021.07.29_REOPTR.pdf

AWA Taltz Analiza weryfikacyjna Agencji nr: OT.4231.38.2021 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7489-119-2021-zlc>

ChPL Cosentyx Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx


ChPL Rinvoq Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq (data ostatniej aktualizacji: 24.04.2023 r.)

EMA 2022 European Medicine Agency, Rinvoq, Assessment report, 2022

Exarchou 2015 Exarchou S. et. al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1466-72.

Lopez-Medina 2021 López-Medina C., et al.: Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, crosssectional ASASPerSpA study. *J. RMD Open* 2021;7:e001450. doi:10.1136/rmdopen-2020-001450

NICE Rinvoq 2022 NICE, Upadacitinib for treating active nonradiographic axial spondyloarthritis [ID3958]], <https://www.nice.org.uk/guidance/ta861/documents/committee-papers>



Przetargi publiczne Przetargi publiczne: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,104291,0ba3915d4c2e57d8369c3b8af46991bb.html

PTR 2021 Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/> (dostęp: 6.08.2023 r.)

Runsheng 2018 Runsheng W. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30(2): 137-143

Sieper 2021 Sieper J., et. al. Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Nov-Dec;34(6):975-983.

Sprawozdanie NFZ za 2022 r. Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. i za IV kwartał 2022 r.

Statystyki NFZ Statystyki NFZ dostępne na stronie <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (data dostępu 7.08.2023 r.)

Szczeklik 2021 Szczeklik A., Interna. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2021

Tłustochowicz 2020 Tłustochowicz M., et al.: Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. *Rheumatology International.* 2020; 40: 323-330.

van der Heijde 2022 van der Heijde D., et. al. Long-term safety and clinical outcomes of certolizumab pegol treatment in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis: 3-year results from the phase 3 C-axSpAnd study. *RMD Open.* 2022 Mar;8(1):e002138.

Zarządzenie DGL Nr 112/2023/DGL Zarządzenie Nr 112/2023/DGL z dnia 1 sierpnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, wersja 1.1; [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa 2023 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, wersja 1.2; [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa 2023 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, wersja 1.2; [REDACTED]
[REDACTED] 2023 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rinvoq (upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, wersja 1.2; [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 2023 r.
- Zał. 5. Odpowiedź na pismo AOTMiT OT.423.1.2023.2.KDe ws wymagań minimalnych dotyczące wniosku refundacyjnego dla leku Rinvoq; [REDACTED] 07.2023 r.