



## Rekomendacja nr 89/2023

z dnia 22 sierpnia 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

**Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego**

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

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” w ramach istniejącej grupy limitowej „1244.0 Upadacytynib” i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem

### Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib), a wskazanie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym to „Leczenie pacjentów z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”.

Ocena skuteczności klinicznej przedstawiona przez wnioskodawcę opiera się o metaanalizę sieciową (NMA), porównującą upadacytynib ze wszystkimi lekami znajdującymi się obecnie w programie lekowym B.82., tj. certolizumabem pegol, etanerceptem, iksekizumabem oraz sekukinumabem.

Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy wskazuje, że u chorych stosujących upadacytynib, częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych była porównywalna (procentowo) w stosunku do komparatorów. W żadnym z przedstawionych badań nie raportowano zgonów. Komunikat URPL dotyczący produktu leczniczego Rinvoq przypomina o tzw. *class effects*, występujących u pacjentów leczonych inhibitorami JAK, u których istnieją określone czynniki ryzyka. Oznacza to zwiększoną, w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami TNF- $\alpha$ , częstość występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żylnej choroby zakrzepowozatorowej oraz śmiertelności.

W związku z czym u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, palaczy tytoniu, pacjentów z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub nowotworów złośliwych, inhibitory JAK, do których należy upadacynyb, powinny być stosowane tylko wtedy, gdy zostały wyczerpane inne metody terapeutyczne.

Wśród ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić brak badań bezpośrednio porównujących upadacynyb z technologiami opcjonalnymi, krótki okres obserwacji, brak analizy bezpieczeństwa dla porównania technologii ocenianej vs etanercept.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie upadacynybu w miejsce [redacted] niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) jest [redacted].

[redacted], a wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej (w wariantcie z RSS, z perspektywy NFZ) będzie związane z [redacted], a w wariantcie bez RSS z [redacted].

Oszacowanie w analizie jest obarczone niepewnością wynikającą z przyjętych założeń dotyczących liczebności populacji oraz udziałów w rynku analizowanych leków, opartych na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy (szczególnie pominięcie przejmowania udziałów przez upadacynyb od etanerceptu i certolizumabu).

Odnaleziono cztery rekomendacje refundacyjne, w tym jedną pozytywną (G-BA 2023) i trzy pozytywne warunkowo (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2022) odnoszące się do ocenianej interwencji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną, jaką stanowi upadacynyb w leczeniu aktywnej postaci nieradiograficznej osiowej spondyloartropatii u pacjentów dorosłych z obiektywnymi objawami zapalenia i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ. NICE zawęził rekomendację do populacji pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem możliwości leczenia inhibitorami TNF-alfa, a w rekomendacji HAS wskazano, iż w rozważanej populacji lek Rinvoq może stanowić III. i kolejną linię leczenia.

Ze względu na profil bezpieczeństwa oraz rekomendacje innych agencji, rozważony powinien być scenariusz, w którym upadacynyb jest dostępny w III lub kolejnej linii leczenia po nieskuteczności inhibitorów TNF oraz inhibitorów IL-17.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Rinvoq (upadacynyb), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., GTIN: 08054083020334, cena zbytu netto: [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej „1244.0 Upadacynyb”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

[redacted]

## Problem zdrowotny

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniętych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Pod uwagę brany jest udział czynników genetycznych i zakażeń. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest natomiast antygen HLA-B27. Początek choroby ma miejsce w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na około 30. r.ż.

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 kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. Objawy mogą dotyczyć wielu układów, w tym układu ruchu, wzroku, krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego i pokarmowego.

Nieradiograficzna axSpA dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet powyżej 1% populacji. W populacji chorych z SpA odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA wynosił około 25%. Obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach – radiograficznej i nieradiograficznej – nie różni się istotnie.

## Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Rinvoq wskazał certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab oraz sekukinumab. Wskazał także, iż polska praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu Lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”, w ramach którego finansowane są ww. leki.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Upadacetynyb jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK), które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), lek Rinvoq wskazany jest m.in. do stosowania w leczeniu czynnej nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA) u dorosłych pacjentów z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) i/lub wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs).

Należy zaznaczyć, iż wnioskowane wskazanie jest częściowo niezgodne z ChPL Rinvoq, gdyż oprócz wskazania rejestracyjnego (nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa) obejmuje również postać obwodową choroby, czyli jest szersze niż wskazania rejestracyjne.

Pacjenci są kwalifikowani do leczenia zgodnie z kryteriami kwalifikacji programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD-10: J44.8 i E88.0).

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

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

W ramach oceny skuteczności klinicznej wnioskodawca przedstawił metaanalizę sieciową, która zawiera porównania upadacytynibu ze wszystkimi lekami znajdującymi się obecnie w Programie lekowym B.82. dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni.

Do analizy włączono łącznie 6 randomizowanych badań klinicznych:

- SELECT-AXIS 2 (Deodhar 2022, EMA 2022), badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie fazy III, typ hipotezy: superiority, porównujące upadacytynib z placebo w populacji axSpA i nr-axSpA (wnioskowana populacja), interwencje: upadacytynib 15 mg doustnie raz na dobę przez 14 tygodni oraz placebo doustnie raz na dobę przez 14 tygodni, liczba pacjentów w grupie upadacytynibu: 156, w grupie placebo: 157,
- RAPID-axSpA (Landewe 2014), badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie fazy III, typ hipotezy: superiority, porównujące certolizumab z placebo, interwencje: certolizumab 200 mg co 2 tyg., certolizumab 400 mg co 2 tyg. oraz placebo co 2 tyg., liczba pacjentów w grupie certolizumabu 200 mg: 111, certolizumabu 400 mg: 107, placebo: 107,
- C-axSpAnd (Deodhar 2019, Maksymowych 2021), badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie fazy III, typ hipotezy: superiority, porównujące certolizumab z placebo, interwencje: certolizumab + aktualnie stosowane leczenie niebiologiczne (dawka nasycająca certolizumabu: 400 mg w 0., 2., i 4. tyg. badania; dawka podtrzymująca 200 mg Q2W) i placebo, liczba pacjentów w grupie certolizumabu łącznie: 159, placebo: 158,
- EMBARK (Dougados 2014), badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie fazy III, typ hipotezy: superiority, porównujące etanercept z placebo, interwencje: etanercept 50 mg s.c. raz na tydz., placebo raz na tydz., liczba pacjentów w grupie etanerceptu: 111, placebo: 114,
- COAST-X (Deodhar 2020), badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie fazy III, typ hipotezy: superiority, porównujące iksekizumab z placebo, interwencje: iksekizumab 80 mg Q2W oraz 80 mg Q4W i placebo, liczba pacjentów w grupie iksekizumabu Q2W: 102, Q4W: 96, placebo: 105.
- PREVENT (Deodhar 2021), badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie fazy III, typ hipotezy: superiority, porównujące sekukinumab z placebo, interwencje: sekukinumab LD 150 mg s.c. w tyg 0., 1., 2., 3. następnie co 4 tygodnie, sekukinumab 150 mg s.c. w tyg 0., 1., 2., 3. następnie co 4 tygodnie, placebo w tyg. 0., 1., 2., 3. następnie co 4 tygodnie. Pacjenci otrzymywali 150 mg sekukinumabu w fazie otwartej od 52. do 104. tyg badania, następnie w 104. tyg. badania wszyscy pacjenci, którzy ukończyli fazę główną mogli uczestniczyć w fazie eksploracyjnej. Pacjenci, którzy osiągnęli ASAS 20 w 104. tyg byli randomizowani do 2 grup: sekukinumab 150 mg + placebo co 4 tyg. oraz sekukinumab 2x 150 mg co 4 tyg. Pacjenci, którzy nie osiągnęli ASAS 20 w fazie głównej byli przydzieleni do grupy sekukinumab 300 mg. Od 156 tyg. pacjenci mogli zostać przeniesieni do grupy sekukinumab 150 mg na podstawie oceny nasilenia choroby przez badacza. W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji. Liczba pacjentów w grupie sekukinumabu LD: 185, sekukinumabu: 184, placebo: 186.

Ponadto, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono także 2 przeglądy systematyczne: Makris 2022 (ocena bezpieczeństwa upadacytynibu pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływu na profil lipidowy) oraz Ortolan 2022 (aktualizacja danych dot. metod leczenia osiowego SpA, w tym oceny skuteczności i bezpieczeństwa nefarmakologicznych oraz farmakologicznych metod leczenia SpA).

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania SELECT AXIS 2 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego jako niskie w każdej z domen. Cztery z włączonych do analizy NMA badań (C-axSpA, EMBARK, PREVENT oraz COAST-X) zostały ocenione jako badania z niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast w badaniu RAPID-axSpA wskazano na wysokie ryzyko błędu w domenie dotyczącej zaślepienia badania, ze względu na brak informacji o zaślepieniu w publikacji.

Włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy przeglądy systematyczne oceniono za pomocą skali AMSTAR. Wszystkie publikacje oceniono jako krytycznie niskiej jakości.

W ocenie skuteczności posłużono się następującymi skalami i wskaźnikami:

- Wskaźnik BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) jest narzędziem służącym do oceny aktywności choroby (ZZSK i nr-axSpA) i zawiera się w skali od 0 do 10 pkt. lub od 0 do 10 cm. Oblicza się go na podstawie odpowiedzi udzielonych na 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia. Każde z pytań oceniane jest w oparciu o skalę NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) od 0 pkt. - brak do 10 pkt – bardzo wysokie natężenie. BASDAI 50 oznacza 50% poprawę wyniku BASDAI (Sieper 2009),
- W kryteriach odpowiedzi ASAS (ang. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*) bierze się pod uwagę: całkowitą ocenę stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny. ASAS 20 i 40 oznacza odpowiednio 20- i 40- procentową poprawę,
- Wskaźnik oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) BASFI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), w skali od 0 do 10 punktów lub cm, oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności. Każdą czynność ocenia się w oparciu o skalę VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości wykonania aktywności) (Sieper 2009). Wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań).

*Skuteczność*

Wyniki analizy NMA

*Odpowiedź BASDAI 50*

[Redacted]

*Odpowiedź ASAS 20*

[Redacted]

*Odpowiedź ASAS 40*

[Redacted]

*Częściowa odpowiedź ASAS*

[Redacted]

*Zmiana wyniku BASDAI*

[Redacted]

### Zmiana wyniki BASFI

### Zmiana nasilenia bólu pleców

W ramach przeprowadzonych porównań upadacytynibu względem sekukinumabu oraz upadacytynibu względem iksekizumabu dostępne były wyniki dla dłuższego (52 tyg.) okresu obserwacji niż w przedstawionej NMA. W ramach tych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic

### Bezpieczeństwo

#### Liczba zdarzeń niepożądanych ogółem (n, %):

- badanie SELECT-AXIS 2 (n= 107, 69 % w grupie upadacytynibu i n= 103, 66 % w grupie placebo),
- badanie COAST-X (n= 63, 65,6 % w grupie iksekizumabu i n= 60, 57,7 % w grupie placebo),
- badanie C-axSpAnd (n= 120, 75,5 % w grupie certolizumabu oraz n= 101, 63,9 % w grupie placebo),
- badanie PREVENT (n= 162, 87,6 % w grupie sekukinumabu oraz n= 121, 65,1 % w grupie placebo).

#### Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych:

- badanie SELECT-AXIS 2 (n= 6, 3,8 %) w grupie upadacytynibu i n= 6, 3,8 % w grupie placebo),
- badanie COAST-X (n= 2, 2,1 % w grupie iksekizumabu i n= 1, 1,0 % w grupie placebo),
- badanie PREVENT (n= 20, 10,8 % w grupie sekukinumabu oraz n= 8, 4,3 % w grupie placebo).

#### Liczba zdarzenia prowadzących do przerwania leczenia:

- badanie SELECT-AXIS 2 (n= 6, 3,8 % w grupie upadacytynibu i n= 4, 2,5 % w grupie placebo),
- badanie COAST-X (n= 1, 1,0 % w grupie iksekizumabu i n= 2, 1,9 % w grupie placebo),
- badanie C-axSpAnd (n= 3, 1,9 % w grupie certolizumabu oraz n= 3, 1,9 % w grupie placebo),
- badanie PREVENT (n= 7, 3,8 % w grupie sekukinumabu oraz n= 3, 1,6 % w grupie placebo).

Nie przedstawiono wyników dla etanerceptu ze względu na krótki czas obserwacji w badaniu EMBARK.

W żadnym z przytoczonych badań nie odnotowano zgonów.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

##### *ChPL Rinvoq*

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) po podaniu upadacytynibu należą: zakażenia górnych dróg oddechowych oraz trądzik.

##### *ADRReport*

Do najczęściej występujących grup zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zmiany obserwowane w badaniach diagnostycznych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit.

##### *Agencja Żywności i Leków (FDA)*

Wymieniane przez FDA zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem upadacytynibu to ciężkie zakażenia, reakcje nadwrażliwości, perforacje przewodu pokarmowego, nieprawidłowości hematologiczne, toksyczny wpływ na zarodek i płód.

#### WHO- VigiAccess

Do najczęściej występujących grup zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zmiany obserwowane w badaniach diagnostycznych.

#### URPL

U pacjentów leczonych inhibitorami JAK, u których istnieją określone czynniki ryzyka, zaobserwowano zwiększoną, w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami TNF- $\alpha$ , częstość występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej oraz śmiertelności. Ryzyko to jest uważane za aspekt charakterystyczny dla leków z tej grupy (ang. *class effects*).

W związku z powyższym, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, palaczy tytoniu, pacjentów z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub nowotworów złośliwych, inhibitory JAK powinny być stosowane tylko wtedy, gdy nie jest dostępna alternatywna metoda leczenia.

#### Ograniczenia analizy

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej wnioskodawcy należy brak badań bezpośrednio porównujących upadacytynib z technologiami opcjonalnymi, brak wyników dla długiego okresu obserwacji, brak analizy bezpieczeństwa dla porównania upadacytynibu z etanerceptem oraz niezgodność kryterium kwalifikacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (wyłącznie nr-axSpA, podczas gdy zapisy programu lekowego wskazują, że do wnioskowanego programu będą mogli być włączani również pacjenci z postacią obwodową choroby).

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA). Analizę CMA przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

#### Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie upadacytynibu w miejsce [redacted] niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) jest:

- [redacted]
- [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie upadacytynibu jest [redacted].

#### Wyniki analizy progowej

Według oszacowań wnioskodawcy technologią o najkorzystniejszym CUR jest [redacted]

Cena maksymalna zbytu netto leku Rinvoq, przy której koszt stosowania upadacytynibu nie jest wyższy od kosztu stosowania [redacted] w 2-letnim horyzoncie czasowym wynosi [redacted]

Oszacowana cena maksymalna jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

#### Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

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

[redacted]

#### *Ograniczenia analizy*

Do głównych ograniczeń przedstawionego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego należy przede wszystkim brak danych dotyczących skuteczności po 6 miesiącach (co zakładają zapisy wnioskowanego programu lekowego) oraz nieuwzględnienie różnicy pomiędzy ilością badań przy kwalifikacji i w ramach monitorowania leczenia dla upadacytynib w porównaniu z komparatorami.

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

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

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

[redacted]



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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie rozważano dwa scenariusze; istniejący, zakładający aktualną sytuację, czyli brak finansowania leku Rinvoq (upadacytynib) i stosowanie leków obecnie dostępnych w ramach programu lekowego B.82: certolizumab pegol (CER), etanercept (ETA), iksekizumab (IKS) lub sekukinumab (SEK). W scenariuszu nowym przewidziano wprowadzenie finansowania upadacytynibu w ramach programu lekowego B.82. Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się oszacowaną wielkością populacji.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej może wiązać się z:

- [redacted], w wariantcie z RSS, z perspektywy NFZ, [redacted]

- [redacted]

### Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na skutek finansowy szacowany w analizie wpływu na budżet miało uwzględnienie [redacted]

### Ograniczenia analizy

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet związane są z niepewnością oszacowania liczebności populacji oraz udziałów w rynku analizowanych leków, opartych na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy (szczególnie pominięcie przejmowania udziałów przez upadacystynib od etanerceptu i certolizumabu), co wpływa na wnioskowanie z AWB i wiarygodność analizy.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do zapisów programu lekowego

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

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

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

#### Wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty dwóch organizacji, które odnoszą się do leczenia spondyloartropatii u osób dorosłych:

- UpToDate 2023 (Maastricht University Medical Center 2023),
- Assessment of SpondyloArthritis International Society- European League Against Rheumatism (ASAS – EULAR 2022).

Wytyczne UpToDate 2023 w przypadku nieskuteczności leczenia NLPZ oraz po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa (m.in. adalimumab, golimumab, etanercept). Alternatywnie można rozważyć zastosowanie infliksymabu albo certolizumabu, jednakże brakuje badań randomizowanych z wykorzystaniem tych terapii u pacjentów ze spondyloartropatią obwodową. Alternatywne leczenie stanowią inhibitory IL-17 (sekukinumab, iksekizumab) oraz inhibitory JAK, np. tofacytynib lub technologia oceniana, czyli upadacystynib (poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano).

Według wytycznych ASAS- EULAR 2022 leczenie pacjentów z axSpA powinno być zindywidualizowane i dostosowane do występujących objawów (osiowe, obwodowe, poza układem mięśniowo-szkieletowym) oraz charakterystyki pacjenta, w tym schorzeń współistniejących oraz czynników psychospołecznych (poziom dowodów/siła zaleceń: 5/D).

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 ciągłe stosowanie, jeśli jest to konieczne do kontrolowania objawów (poziom dowodów/siła zaleceń: 1a/A). Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i leki opioidowe, mogą być brane pod uwagę w przypadku bólu resztkowego, wynikającego z nieskuteczności, przeciwwskazań lub złej tolerancji wcześniejszego leczenia (poziom dowodów/siła zaleceń: 5/D). Można także rozważyć wstrzyknięcia glikokortykosteroidów w przypadku miejscowych stanów zapalnych (poziom dowodów/siła zaleceń: 2/B).

Pacjenci z chorobą osiową nie powinni otrzymywać długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi (poziom dowodów/siła zaleceń: 5/D). Pacjenci z chorobą wyłącznie osiową zwykle nie powinni być leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. csDMARDs), takimi jak np. sulfasalazyna (1a/A), metotreksat (1b/A), leflunomid (4/A) oraz inne csDMARDs. Można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów (1a/A).

Inhibitory TNF-alfa, inhibitory IL-17 lub inhibitory JAK (np. upadacytynib) należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 3 rekomendacje warunkowo pozytywne.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną, jaką stanowi upadacytynib w leczeniu aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia, u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ. NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) ograniczył rekomendację do konkretnej populacji pacjentów (z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem możliwości leczenia inhibitorami TNF-alfa) po zapewnieniu ustalonej ceny leku. W rekomendacji HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) wskazano, iż w rozważanej populacji lek Rinvoq (upadacytynib) stanowi III i kolejną linię leczenia.

#### *Rekomendacja pozytywna*

- G-BA 2023 (niem. *Gemeinsame Bundesausschuss*) rekomenduje refundację upadacytynibu we wskazaniu: leczenie aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI), u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ, jednocześnie wskazując, iż w porównaniu z komparatorami takimi jak inhibitory TNF- $\alpha$ : etanercept, adalimumab, golimumab lub certolizumab pegol lub inhibitory IL-17: sekukinumab lub iksekizumab nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania upadacytynibu. Dodano również, iż leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i monitorować wyłącznie lekarze mający doświadczenie w leczeniu osiowej spondyloartropatii.

#### *Rekomendacje warunkowo pozytywne*

- NICE 2023 we wskazaniu: leczenie aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI), u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ. Upadacytynib jest rekomendowany jedynie, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku możliwości leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz dostarczenia przez wnioskodawcę leku w obniżonej cenie, zgodnie z uzgodnionymi warunkami. Stwierdzono, że stosowanie upadacytynibu wiąże się z kosztami i ogólnymi korzyściami zdrowotnymi, porównywalnymi do innych leków biologicznych stosowanych w tej populacji, .

- SMC 2023 (ang. *Scottish Medicines Consortium*) we wskazaniu: leczenie aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI), u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ. Stwierdza się, iż upadacetynib stanowi dodatkową opcję leczenia w grupie leków immunosupresyjnych,
- HAS 2022 we wskazaniu: leczenie aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia, u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ. Stwierdza się, iż lek Rinvoq stanowi III i kolejną linię leczenia. HAS zwraca uwagę, iż inhibitory JAK (do których należy upadacetynib) są zalecane, gdy nie jest dostępna odpowiednia alternatywa terapeutyczna dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, obecnych i byłych palaczy tytoniu oraz w przypadku zwiększonego ryzyka poważnych chorób układu krążenia i rozwoju nowotworów. Komitet HAS uznaje, że rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania upadacetynibu jest umiarkowana, a rekomendowany poziom refundacji to 30%.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.06.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.178.2023.14.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Rinvoq (upadacetynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., GTIN: 08054083020334 we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)” na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 93/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacetynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacetynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”,
2. Raport nr OT.423.1.24.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacetynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 10.08.2023r.