

Nyilvános összefoglaló

A kérelem a **Rinvoq 45 mg retard tabletta 28x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

2/a.

Felnőttkori súlyos (18 éves kor felett, Mayo score ≥ 9) colitis ulcerosa kezelésére, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján,

amennyiben adekvát immunszuppresszió mellett (legalább 2 mg/ttkg vagy a legnagyobb tolerálható dózisú azathioprin) igazolt szisztémás szteroidfüggőség (3 hónapon túl szisztémásan ≥ 10 mg/nap prednisolon ekvivalens dózis) esetén a szteroid adagjának csökkenésekor relapszus (endoszkópos Mayo subscore ≥ 2) igazolható,

vagy 3 hónapon át tartó adekvát hagyományos (szteroid indukciós, majd 3 hónapos fenntartó immunszuppresszív) kezelésre nem reagáló súlyos betegségformában (Mayo score > 9 és endoszkópos Mayo subscore ≥ 2), három hónapig, ezt követően kizárólag megfelelő válaszkészség esetén (Mayo score minimum 3 pontos csökkenése).

Folyamatos, egy éven túli kezelés alatt álló betegek esetén a betegség súlyosságát legkésőbb 12 havonta újra szükséges értékelni, tartós (legalább 6 hónapja tartó), stabil remisszió esetén a kezelés felfüggeszthető.

Akut lefolyású, fulmináns forma, fenyegető colectomia esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendelet alapján adható.

A készítmény hatóanyaga, az L04AA44 ATC-kódú **upadacitinib**, mely jelenleg támogatott a 6/a1 tételes ponton rheumatoid arthritisben.

A készítmény befogadási kérelme más hatáserősségben befogadás alatt áll atópiás dermatitis (AT011/470/2021), spondylitis ankylopoetica (AT011/276/2022) és arthritis psoriatica (AT011/284/2022) indikációkban.

A Rinvoq 45 mg retard tabletta 28x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Colitis ulcerosa

A RINVOQ közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak, akiknél megszűnik a terápiás válasz vagy akik intoleránsak a hagyományos terápiára vagy egy biológiai gyógyszerre.

A készítmény adható még rheumatoid arthritisben, arthritis psoriatica-ban, axiális spondyloarthritisben, spondylitis ankylopoeticában, atópiás dermatitisben és Crohn-betegségben.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek második és többedvonalas célzott kezelése	<u>indukció:</u> upadacitinib 45 mg napi 1x <i>per os</i> , 8-16 héten át <u>fenntartó kezelés:</u> upadacitinib 15-30* mg napi 1x <i>per os</i>	<u>indukció:</u> TOF: 10 mg <i>per os</i> napi 2x, 8-16 héten át UST: ~6mg/ttkg <i>i.v.</i> majd 90 mg s.c. 8 hét múlva VED: 300 mg <i>i.v.</i> a 0. a 2. és a 6. héten. <u>fenntartó kezelés:</u> TOF: 2x5-10 mg <i>per os</i> UST: 90 mg s.c. 8 vagy 12 hetente VED: 300 mg <i>i.v.</i> 4 vagy 8 hetente	MCS/aMS remisszió és klinikai válasz a 8.-16. héten, endoszkópos lelet javulása, remissziót/választ megtartó betegek aránya
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	UC 1-2-3 vizsgálatok korábban sikertelen biológiai kezelésben részesült betegeinek alcsoportja	Kérelmezett indikációval megegyezik	placebó: UC1-2-3 vizsgálatok	aMS remisszió a 8. héten, aMS válasz, nyálkakártya gyógyulás
			indirekt összehasonlítás (NMA): TOF, UST, VED az alkalmazási előírásnak megfelelően	MCS remisszió és válasz, endoszkópos válasz, biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Kérelmezett indikációval megegyezik.	Kérelmezett indikációval megegyezik	TOF, UST, VED az alkalmazási előírásnak megfelelően	QALY: MCS remisszió és válasz, endoszkópos válasz, biztonságosság alapján

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján. MCS: Mayo clinical score: endoszkópos pontszám+ rektális vérzés + székletszám +klinikus értékelése alpontszámok; aMS: adaptált Mayo score: endoszkópos pontszám+ rektális vérzés + székletszám alpontszámok. TOF: tofacitinib, UST: ustekinumab, VED: vedolizumab. *a dózis a kezelőorvos döntése: vénás tromboembóliás esemény, kardiovaszkuláris rizikó vagy malignitás rizikója esetén a 15 mg-os fenntartó dózis javasolt, a 30 mg-os dózis elsősorban akkor, ha 16 hetes indukcióra volt szükség, vagy a 15 mg nem bizonyul elegendőnek.

1. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

1.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A súlyos, hagyományos kezelésre és legalább egy biológiai kezelésre (általában infliximab vagy adalimumab, bizonyos esetekben vedolizumab) nem reagáló colitis ulcerosa biológiai / célzott kezelésére az alábbi hatóanyagok adhatók:

- TNF-gátló: golimumab,
- IL-12/23-gátló: usztekinumab,
- IL-23 gátló: mirikizumab engedélyezés alatt, pozitív CHMP vélemény,
- $\alpha\beta 7$ -integrin gátló: vedolizumab,
- JAK-gátlók: tofacitinib, upadacitinib és filgotinib

- SP1-receptor modulátor: ozanimod

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a TéF által azonosított **nemzetközi és hazai ajánlások még nem tartalmaznak ajánlást az upadacitinib kezelésre vonatkozóan.**

1.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az alábbi biológiai / célzott terápiák érhetők el a 2/a tételes ponton támogatott formában: infliximab, usztekinumab, vedolizumab, tofacitinib.

A gyulladásos betegségek, így a colitis ulcerosa kezelésére új kiemelt támogatású indikációs pontok jöttek létre, az EÜ100 77/a1 ponton az adalimumab, Az EÜ100 77/a2 ponton az adalimumab mellett a golimumab is olyan támogatott hatóanyagok, melyek az alkalmazási előírásuk szerint adhatók colitis ulcerosában.

A colitis ulcerosa finanszírozási eljárásrendje és a NEAK tételes elszámoláshoz tartozó intézményi tájékoztatója szerint első választandó biológiai kezelés az infliximab vagy az adalimumab, második biológiai / célzott kezelésként usztekinumab, vedolizumab vagy tofacitinib adható. A vedolizumab bizonyos esetekben első biológiai kezelésként is választható.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikációban az ozanimod (Zeposia, AT011/438/2022) és a filgotinib (Jyseleca, AT011/35/2023) kérelmének elbírálása folyamatban van.

2. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a vedolizumab, az usztekinumab és a tofacitinib kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy JAK-gátlókat érintő biztonságossági aggályok miatt az elemzés elsődleges komparátorának a tofacitinib tekinthető.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

3.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, azonban a betegség tüneteit akár tünetmentes szintre is csökkentheti (remisszió).

Az upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát három multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos fázis III-as klinikai vizsgálatban értékelték: két replikációs indukciós vizsgálatban (UC-1 [UACHIEVE Induction] és UC-2 [U-ACCOMPLISH]) és egy fenntartó vizsgálatban (UC-3 [UACHIEVE Maintenance]).

A betegségaktivitást az adaptált Mayo pontszám (aMS= SFS/Stool frequency score +RBS/Rectal bleeding score +ES/Endoscopic score, a Physician's Global Assessment/ PGA kihagyásával) alapján értékelték.

Indukciós vizsgálatok

Az UC-1 és UC-2 vizsgálatokban összesen 988, közepsúlyos-súlyos UC-ben szenvedő beteget (aMS: 5-9) 2:1 arányban randomizáltak 8 héten át napi egyszeri 45 mg upadacitinibre vagy placebo-ra. A betegek 52%-ánál, illetve 51%-ánál fordult elő legalább egy korábbi sikertelen biológiai kezelés. A betegség aktivitása a betegek 39% és 40%-ánál súlyos (aMS > 7) volt.

Az elsődleges végpont az aMS szerinti klinikai remisszió (SFS ≤ 1 és nem nagyobb a kiindulási pontszámánál, RBS = 0, ES ≤ 1 granulálódás nélkül) volt a 8. héten. Másodlagos végpontként értékelték a klinikai választ (≥ 2 pontos és ≥ 30%-os csökkenés a kiinduláshoz képest, és az RBS ≥ 1 pontos csökkenése a kiinduláshoz képest, vagy RBS abszolút értéke ≤ 1), a nyálkahártya gyógyulást, a hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya gyógyulást és a mély nyálkahártya gyógyulást.

2. táblázat. Az indukciós fázis eredményei *korábban sikertelen biológiai terápiában részesült betegek* esetében

INDUKCIÓ	UC-1 (U-ACHIEVE Induction)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Végpont	PBO (n=154)	UPA 45 mg (n=319)	különbség	PBO (n=147)	UPA 45 mg (n=341)	különbség
Klinikai remisszió*	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Klinikai válasz#	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Nyálkahártya gyógyulás	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Hisztológiai/endoszkópos nyálkahártya gyógyulás	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Mély nyálkahártya gyógyulás	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%

Forrás: Rinvoq alkalmazási előírás. *aMS szerint: SFS ≤ 1 és nem nagyobb a kiindulási pontszámánál, RBS = 0, ES ≤ 1 granulálódás nélkül. #aMS szerint: ≥ 2 pontos és ≥ 30%-os csökkenés a kiinduláshoz képest, és az RBS ≥ 1 pontos csökkenése a kiinduláshoz képest, vagy RBS abszolút értéke ≤ 1. SFS: stool frequency score, RBS: rectal bleeding score, ES: endoscopic score.

Az UC-1 és UC-2 vizsgálatból összesen 125 olyan beteg, akinél a 8 héten át tartó napi egyszeri 45 mg upadacitinib-kezelés mellett nem jelentkezett klinikai válasz, továbblépett egy 8 hetes nyílt, kiterjesztett indukciós időszakba. Az összesen 16 hetes indukció során a betegek 48,3%-a elérte az aMS klinikai választ.

Fenntartó kezelés

Az UC-3 vizsgálatban 451 olyan beteget értékelték, akiknél a 8. héten tapasztalható volt aMS szerinti klinikai válasz. Ezeket a betegeket 15 mg vagy 30 mg upadacitinib-kezelésre vagy placebo-ra randomizálták további 52 hét erejéig (re-randomizáció).

Az elsődleges végpont az aMS szerinti klinikai remisszió volt az 52. héten. Másodlagos végpontként értékelték többek között a klinikai remisszió fenntartását, a kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót, a nyálkahártya gyógyulást, a hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya gyógyulást és a mély nyálkahártya gyógyulást.

3. táblázat. A fenntartó kezelés eredményei korábban sikertelen biológiai kezelésben részesült betegek esetében

FENNTARTÓ	UC-3 (UACHIEVE MAINTENANCE)				
Végpont	PBO (n=149)	UPA 15 mg (n=148)	UPA 30 mg (n=154)	különbség PBO vs. UPA 15 mg	különbség PBO vs. UPA 45 mg
Klinikai remisszió	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Klinikai remisszió fenntartása*	n=22 13,6%	n=17 76,5%	n=20 73,0%	62,8%	59,4%
Szteroidmentes remisszió#	n=22; 13,6%	n=17 70,6%	n=20 73,0%	57,0%	59,4%
Nyálkahártya gyógyulás	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Hisztológiai/endoszkópo s nyálkahártya gyógyulás	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Mély nyálkahártya gyógyulás	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%

Forrás: Rinvoq alkalmazási előírás. *aMS szerinti klinikai remisszió az 52. héten azon betegek körében, akik az indukciós kezelés végén klinikai remisszióban voltak, #aMS szerinti klinikai remisszió az 52. héten, és az 52. hét előtt közvetlenül ≥ 90 napig fennálló kortikoszteroid-mentesség azon betegek körében, akik az indukciós kezelés végén klinikai remisszióban voltak.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a vizsgálat statisztikai ereje nem terjedt ki a korábban sikertelen biológiai kezelésben részesült betegek elemzésére.

A 45 mg-os, 30 mg-os vagy 15 mg-os dózisban alkalmazott upadacitinibbel összefüggésben leggyakrabban jelentett ($\geq 3\%$) nemkívánatos események a felső légúti fertőzés (19,9%), a láz (8,7%), a megnövekedett CPK vérszint (7,6%), az anaemia (7,4%), a fejfájás (6,6%), az acne (6,3%), a herpes zoster (6,1%), a neutropenia (6,0%), a bőrkütiés (5,2%), a pneumonia (4,1%), a hypercholesterinaemia (4,0%), a bronchitis (3,9%), az emelkedett glutamát-oxalacetát-transzaminázszint (3,9%), a fáradtság (3,9%), a folliculitis (3,6%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (3,5%), a herpes simplex (3,2%) és az influenza (3,2%) voltak. A leggyakoribb súlyos nemkívánatos esemény a súlyos fertőzés volt.

3.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásossági adatok egy nem publikált, bayesi metodikára épülő hálózatos metaanalízisből származnak, mely *mixed-treatment comparison* (MTC) megközelítést alkalmazott az upadacitinib, tofacitinib, vedolizumab és usztekinumab kezelések összevetésére. Az MTC hatásosság szempontjából külön vizsgálja a korábban sikertelen biológiai kezelésben még nem részesült betegeket és a korábban biológiai kezelésben részesült betegeket. Másodlagos célkitűzésként az NMA a biztonságosságot is vizsgálja, azonban itt nem történt alcsoport elemzés, az adatok a teljes populációra érhetők el. Az elemzés külön értékel egy 6-10 hetes indukciós szakaszt és egy 40-52 hetes fenntartó szakaszt. Az indirekt összehasonlítás elsődleges végpontja a teljes Mayo pontszámában mért remisszió és válasz volt. Értékeltek a nyálkahártya gyógyulását (endoszkópos választ is).

Az elemzés készítői röviden bemutatták a szisztematikus irodalomkeresés eredményeit, illetve jellemezték az eredmények heterogenitását, konzisztenciáját és inkonzisztenciáját.

Az indukciós periódusban a 45 mg-os upadacitinib szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a vedolizumab 300 mg-os dózisa az összes vizsgált végponton (klinikai remisszió, klinikai válasz, endoszkópos válasz). A klinikai válasz végponton minden komparátornál (TOF 10 mg, UST 6 mg és VED 300 mg) szignifikánsan jobbnak bizonyult az UPA 45 mg. Az endoszkópos válasz tekintetében a tofacitinibbel szemben nem volt statisztikailag szignifikáns az előny.

A fenntartó periódusban az *UPA 30 mg-ja* minden hatásossági végponton szignifikánsan előnyösebb volt, mint az UST akár 12 hetes akár 8 hetes adagolása. A tofacitinib 5 mg-jához képest a klinikai remisszió és az endoszkópos válasz is szignifikánsan jobb volt.

A fenntartó periódusban a *15 mg UPA* esetében hasonló trendek voltak megfigyelhetők, azonban az UST-tal szemben csak a klinikai remisszió volt szignifikáns, az endoszkópos válasz pedig csak az UST 12 hetes adagolásával szemben volt szignifikánsan előnyösebb. A klinikai remisszió az 5 mg tofacitinibbel szemben is szignifikáns volt.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy bár az upadacitinib számszerűen hatásosabb volt, mint az elemzés komparátorai, a fenntartó periódusban a különbségek zöme nem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet. Ugyanakkor az elemzés megbízhatósága is a fenntartó periódusban alacsonyabb.

A biztonságossági eredmények nem érhetők el a korábban sikertelen biológiai kezelésben részesült betegek alcsoportjára. A teljes betegkörben a nemkívánatos eseményekben, a kezelés megszakításához vezető nemkívánatos eseményekben, a súlyos nemkívánatos eseményekben és a súlyos fertőzésekben nem volt különbség az upadacitinib és a komparátorok között sem az indukciós, sem a fenntartó periódusban, kivéve az indukciós periódusban a tofacitinibet, melyhez képest szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelés megszakításának esélyhányadosa.

Az egy relapszus elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

3.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés a 3.4.2. fejezetben bemutatott indirekt összehasonlításon alapul, a U-ACHIEVE (UC-1, UC-3) és U-ACCOMPLISH (UC-2) vizsgálatok mintáját véve alapul, a korábban biológiai kezelésben részesített betegpopulációra szűkítve.

A kiterjesztett indukciós szakot igénylő betegek esetében az adatok a U-ACHIEVE és U-ACCOMPLISH vizsgálatokból, a komparátorok esetében az usztekinumab NICE beadványából származnak (TA633).

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4. táblázat: Az upadacitinib és a komparátor gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség
Upadacitinib 45 mg 28x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Vedolizumab 300 mg 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Ustekinumab 90 mg 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Tofacitinib 10 mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben alapesetben upadacitinib és a tofacitinib kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 40 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (43 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a U-ACHIEVE és U-ACCOMPLISH vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az upadacitinib, az tofacitinib-et összevető U-ACHIEVE és U-ACCOMPLISH vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, valamint a módosított hatásossági adatokhoz külön az indukciós és a fenntartó szakaszhoz tartozó hálózati meta-analízis kerültek felhasználásra, míg az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az upadacitinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,487 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a tofacitinib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 40 éves időtávon. Ennek megfelelően az upadacitinib terápia alapesetben ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY). A releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkenés mértéke legalább XXX%.

Az upadacitinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a remisszió állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Rinvoq gyógyszer akvizíciós költségei.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám jelenleg 363 fő, melyből figyelembe véve a becsült 25%-os, 33%-os, 41%-os és 50%-os várható piaci részesedést az 1., 2., 3., és 4. év végére 90, 120, 150 és 180 fő kezelése várható.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Rinvoq listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, míg az alapesetben vett komparátor (tofacitinib) bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A Rinvoq gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az upadacitinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben A tofacitinib, ustekinumab, vedolizumab komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX, XXX millió Ft.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A TÉF felhívja a figyelmet, hogy a JAK-gátlók esetében az EMA biztonságossági figyelmeztetést adott ki 2023. áprilisában, az emelkedett kardiovaszkuláris, thrombembóliás, súlyos fertőzés- és daganatos rizikó miatt.

A hazai és nemzetközi irányelvekben még nem szerepel az upadacitinib, illetve a JAK-gátlókat érintő, az EMA által kiadott biztonságossági figyelmeztetésre való reflexió sem.

A 15 mg-os hatásösszeg relatív hatásossága számszerűen elmarad a 30 mg-osétól, ugyanakkor a valós felhasználásban a 30 mg-os emelt dózis igénylő betegek aránya nem becsülhető pontosan.

A vizsgálatok elemzése nem terjedt ki a korábban sikertelen biológiai kezelésben részesült betegek al csoportjában a hatásossági eredmények statisztikai jellemzésére, mely az NMA-t is bizonytalansággal terheli.

Az NMA készítői a heterogenitás lehetséges forrásaiként az alábbi tényezőket azonosították: eltérő végpont definíciók, a válasz értékelésének eltérő időpontja, az endoszkópos válasz centrális vagy lokális értékelése, eltérő stratégia a hiányzó adatok értékelésére, a re-randomizáció megléte a fenntartó szakasz előtt, eltérő megelőző kezelések, eltérő kiindulási betegjellemzők és az egyes vizsgálatokból eltérő statisztikai jellemzők elérhetősége.

A 16 hetes (8+8 hetes) indukciós periódus esetében nem azonosíthatók egyértelműen előzetesen azok a betegek, akik profitálni fognak a hosszabb indukciós periódusból. Az NMA-ban a 16 hetes indukciót igénylő betegek adatait nem vonták be.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a modellben bemutatott alapeset 40 éves időtávon számszerűsíti a költségeket és az egészségnyereséget azonban a kezdeti populáció kiindulási életkora 43, ezáltal az időtáv feltételezhetően túlbecsült. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

7. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2023. január 4-én kelt állásfoglalásában kereskedelmi megállapodás mellett befogadásra javasolta az alkalmazási előírásnak megfelelő teljes indikációs körben, kiemelve, hogy több elérhető kezelés esetén a kezelőorvosnak a legolcsóbbat kell választania. Megállapították, hogy az indirekt összehasonlítás alapján az upadacitinib legalább annyira hatásos, mint a jelenleg elérhető kezelések. A kezelés költséghatékonynak bizonyult. Az NMA-ban azonosítottak bizonytalanságokat, azonban döntéshozatalra alkalmasnak találták, kiemelve, hogy az indukciós szakasz eredményeinek megbízhatósága nagyobb. Az elemzést a követő terápiák összetétele, a 30 mg vs. 15 mg-os fenntartó dózist kapó betegek ismeretlen aránya bizonytalansággal terheli.

A francia HAS 2023. január 12-én kelt állásfoglalásában jelentős klinikai előnyt állapított meg (SMR: Important), azonban a jelenleg elérhető kezelésekhez képest klinikai többletelőny nem igazolható (ASMR: V, absence). Támogatásra csak a korábban TNFi vagy vedolizumab kezelésben részesült betegek számára javasolták. Kiemelték, hogy a placebo kontrolllos vizsgálatok betegek esetében kérdéses, hogy a betegség súlyosságára való tekintettel a placebo megfelelő komparátornak tekinthető-e, illetve, hogy a colectomia elkerüléséről nincs adat.

A német G-BA 2023. február 16-i keltezésű döntésében összehasonlító vizsgálati adatok hiányában klinikai többletelőnyt nem állapított meg, kiemelték, hogy az usztekinumab UNIFI vizsgálata és az upadacitinib pivotális vizsgálatai között jelentős különbségek tapasztalhatók (betegség súlyossága, megelőző terápiák, placebo-válaszarány), ami miatt az indirekt összehasonlítás nem alkalmas a klinikai többletelőny megítélésére.

Az ír NCPE rapid reviewt követően full HTA-t javasolt, ártárgyalásokat követően a készítményt 2022. decemberében támogatásba vették.

A skót SMC 2022. szeptemberében befogadásra javasolta választékbővítő kezelésként.

8. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az upadacitinib nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a tofacitinib/ustekinumab és vedolizumab komparátorokhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető klinikai válasz végponton. Ezt közepes evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, elsősorban választékbővítő szerepe lehet a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Rinvoq alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a tofacitinib komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a tofacitinib komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem tekinthető költséghatékonnak. A Rinvoq társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen megtakarítást eredményez a finanszírozó részére. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább 3%-os termelői árcsökkentés szükséges.

- az indirekt összehasonlítás bizonytalanságai a klinikai többletelőny megítélését is bizonytalansággal terhelik;
- a JAK-gátlókat érintő biztonságossági figyelmeztetés miatt a terápia a helye a terápiás algoritmusban változhat.