
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Rinvoq 15 mg retard tabletta, 28x** készítmény új indikációjának társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes elszámolású támogatását** kéri a következő meglévő, 9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet 3. pontja szerint:

„Spondylitis ankylopoeticában, amennyiben radiológiailag legalább 2-es stádiumú bilateralis, vagy 3-as, 4-es stádiumú unilateralis sacroileitis, és legalább 3 hónapja háti fájdalom, frontális és sagittális síkban beszűkült gerinc-, illetve beszűkült légzőmozgás igazolt, és a BASDAI aktivitási index > 40, és kettő vagy több különböző nem szteroid gyulladásgátló maximális vagy tolerálható dózisban történő alkalmazása ellenére a betegség aktivitása igazoltan nem csökkent, három hónapig, ezt követően megfelelő válaszkészség esetén (BASDAI index minimum relatív 50%-os csökkenése esetén) a remisszió fennállásáig - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján. 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 dózis csökkentése lehetséges, a kezelés felfüggeszthető.”

A készítmény hatóanyaga, az **L04AA44** ATC-kódú **upadacitinib**, mely jelenleg rheumatoid arthritis indikációban támogatott tételes elszámolású hatóanyagként a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet, 1/A. számú melléklet 6/a1. pontja szerint.

A Rinvoq 15 mg retard tabletta, 28x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„Rheumatoid arthritis: A RINVOQ a közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre (DMARD). A RINVOQ alkalmazható monoterápiaként vagy metotrexáttal kombinációban is.

„Arthritis psoriatica: A RINVOQ aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre (DMARD). A RINVOQ alkalmazható monoterápiaként vagy metotrexáttal kombinációban is.

Spondylitis ankylopoetica

A RINVOQ aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos terápiára.

Atópiás dermatitis: A RINVOQ a közepesen súlyos, súlyos atópiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb serdülőknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont***
bDMARD-IR SPA	upadacitinib	etanercept, adalimumab*, infliximab*, golimumab, certolizumab-pegol, szekukinumab**	ASAS20 [#] , ASAS40 [#] , total backpain CFB [#] , ASAPR [#] , BASDAI50 ^{#§} , BASDAI CFB ^{#§} , BASFI CFB ^{#§}

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

*első vonalban alkalmazható hatóanyagok, ** Kérelmező által választott komparátor, # az NMA-ban vizsgált végpontok, § az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált mutatók

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A spondylitis ankylopoetica betegséget is magába foglaló spondyloarthritisek (SpA) kezelésének elsődleges célja az egészséggel összefüggő életminőség rövid és hosszútávú optimalizálása, a tünetek csökkentése, a funkciók megtartása, a gerincet érintő szövödmények megelőzése, az egyéb nem ízületi érintettség megjelenés és társbetegségek minimalizálása, valamint a hatékony pszichoszociális működés megtartása révén.

Az SpA kezdeti kezelése számos nem gyógyszeres kezelési lehetőségeket foglal magába (beteg edukáció, konzultáció a dohányzásról való leszokásról, a depresszió szűrése és pszichoszociális támogatás nyújtása, mozgás és gyógytorna), valamint a nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID) alkalmazását.

A NSAID kezelésre nem megfelelő választ mutató betegek esetében számos betegségmódosító gyógyszer-csoport lehet hatásos:

- TNF alfa gátlók: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol és ezek biohasonló készítményei
- IL-17-gátlók: szekukinumab, ixekizumab,
- JAK gátlók: tofacitinib, upadacitinib.

A kezdeti, legalább két egymást követő, különböző NSAID terápiára nem megfelelő választ mutató betegek esetében az UpToDate szakértői portál összefoglalója egy TNF-gátló alkalmazását javasolja, szemben az IL-17-gátló vagy JAK gátló alkalmazásával (Grade 2C). A JAK gátlók biztonságossági kockázatával kapcsolatos aggodalom miatt a TNF-gátló kezelést követő terápiaként tekintenek a JAK gátlókra olyan esetekben, amikor a nem megfelelő válasz vagy intolerancia alakult ki a TNF-gátló kezelés során.

Irányelvek

A Kérelmező által bemutatott (publikus forrásból még nem elérhető) új EULAR irányelv javasolja a JAK-gátlók alkalmazását TNF-gátló vagy IL-17-gátló kezelés után.

Az ACR (American College of Rheumatology), az SAA (Spondylitis Association of America) és a SPARTAN (Spondyloarthritis Research and Treatment Network) szervezetek 2019-ben közös irányelve a tofacitinib JAK-gátló kezelést említi ajánlásaiban. Az irányelv alapvetően a NSAID kezelésre nem reagáló betegek esetében a TNF-gátló és IL-gátlók kezeléseket javasolják a tofacitinibbel összevetésben.

A hazai irányelv ajánlása szerint a biológiai terápia sikertelensége esetén ajánlott a célzott terápia tDMARD alkalmazása. A JAK gátlószerek alkalmazása nem szerepel a nemzetközi ajánlásokban. Az engedélyezés alapjául szolgáló vizsgálatban a készítményt első vonalbeli szerként alkalmazták (tofacitinib, upadacitinib). Ugyanakkor a készítménnyel kapcsolatban sem stratégiai vizsgálat nem történt, sem kellő tapasztalat még nem gyűlt össze a TNF illetve IL-17 gátlókhöz képest.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a 9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet, 3. pont alapján az alábbi terápiák támogatottak: etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab-pegol, szekukinumab.

A 31/2010. EüM rendelet 13. mellékletben szereplő, spondylitis ankylopoetica finanszírozási eljárásrendje alapján a perifériás érintettségű súlyos SPA során DMARD (elsősorban szulfaszalazin) terápia, illetve súlyos axialis érintettségű SPA-ban alkalmazott legalább 2 NSAID hatástalansága esetén alkalmazható biológiai terápia.

Az intézményi tájékoztató alapján új beteg vonatkozásában első vonalban infliximab (Zessly) vagy adalimumab (Hyrimoz) választandó. Spondylitis ankylopoetica másodvonalon – az első vonalban felsoroltakon túl – szekukinumab (Cosentyx), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi) és etanercept (Erelzi) választható.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a szekukinumab kezelést tekintette a komparátor terápiának.

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

A TéF kiegészítése szerint nem került bemutatásra a DMARD kezelésre nem megfelelő választ mutató (DMARD-IR) betegek populációjában alkalmazható további kezelésekre viszonyított relatív hatásosság és költséghatékonyság. Nem került indoklásra, hogy a DMARD-IR populációban alkalmazható kezelések (szekukinumab, certolizumab pegol, golimumab és etanercept) közül miért a szekukinumab került kiválasztásra.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív.

Az upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát a pivotális SELECT-AXIS 1 fázis 3, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban elemezték placebóval szemben *biológiai terápia naiv* betegek körében. Az upadacitinib statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott a placebohoz képest az elsődleges végponton, mely a 14. hétre az ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society 40) választ elért betegek aránya volt: 51,6 % vs. 25,5 %, mely 26,1%-os (95%CI: 12,6; 39,5) eltérést jelent a placebohoz viszonyítva. Az upadacitinib előnyösebbnek mutatkozott a további, klinikai választ elemző végpontok (pl. ASAS részleges remisszió, ASDAS-CRP érték kiinduláshoz viszonyított változása), fizikális funkciókban mutatkozó választ jellemző és a gyulladás objektív mérésén alapuló végpontok tekintetében a placebohoz képest.

Az upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát a SELECT-AXIS 2 fázis 3, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban elemezték placebóval szemben *biológiai terápiára nem megfelelően reagáló* aktív SpA-ben szenvedő betegek körében. Az upadacitinib statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott a placebohoz képest az elsődleges végponton, mely a 14. hétre az ASAS40 választ elért betegek aránya volt: 45 % vs. 18 %, mely 26%-os (95%CI: 18-35) eltérést jelent a placebohoz viszonyítva. Az upadacitinib előnyösebbnek mutatkozott a további, klinikai választ elemző végpontok (pl. ASAS részleges remisszió, ASDAS-CRP érték kiinduláshoz viszonyított változása), fizikális funkciókban mutatkozó választ jellemző és a gyulladás objektív mérésén alapuló végpontok tekintetében a placebohoz képest.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező nem mutatta be részletesen az upadacitinib és a választott szekukinumab komparátor relatív hatásosságát. Az összevetés egyes eredményei a 4. számú mellékletben kerültek ismertetésre, a költséghasznossági elemzés vonatkozásában. A relatív hatásosság jellemzésére alkalmazott, Kérelmező megbízásából készült indirekt összehasonlítás részletes dokumentációja a Téf kérésére, hiánypótlásként került benyújtásra.

Az NMA összefoglalója alapján az upadacitinib legalább ugyanolyan hatásos, mint más bDMARD-ok vagy tsDMARD-ok a legtöbb klinikailag releváns végpont tekintetében, mind a teljes, mind a bDMARD-naiv vagy bDMARD-IR populáció esetén.

Az upadacitinib vs. szekukinumab összevetésekor a bDMARD-IR populációban nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a vizsgált végpontok esetében. Számszerűleg kedvezőbb eredményt mutatott az upadacitinib az ASAS20, ASAS40, total backpain CFB végpontok esetében ill. számszerűleg rosszabb eredményt mutatott az ASAPR,

BASDAI50, BASDAI CFB esetében, mint a szekukinumab (bizonyos dózisok esetében). A BASFI végpontok esetében nem állnak rendelkezésre adatok.

Mivel az indirekt összehasonlítás alapján a vizsgált mutatók tekintetében nem igazolódott szignifikáns különbség, a kockázat-csökkenés jellemzésére alkalmazott minimálisan kezelni szükséges betegszám/kezelési idő számítása az upadacitinib terápia szekukinumab kezeléssel történő összevetésében nem releváns.

Az UpToDate szakértői portál összefoglalója alapján a TNF-gátlók, IL-17-gátlók és a JAK-gátlók közvetlen összehasonlítására nem áll rendelkezésre klinika bizonyíték axiális SpA-ba, ugyanakkor a placebohoz viszonyított hatásosságuk hasonló szintű.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a 4.2 fejezetben részletezett NMA került felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az upadacitinib terápia alapesetben a szekukinumab kezeléssel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 3 hónapos ciklusokban 34 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát és a hazánkban a teljes populációban várható túlélést is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést SELECT-AXIS 2 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a NSAID-IR és bDMARD-IR alcsoportra.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az upadacitinibet, a placeboval összevető SELECT-AXIS 2 vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból képzett parametrikus becslésen alapulnak, míg az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az upadacitinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,07 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a szekukinumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 34 éves időtávon. Ennek megfelelően az upadacitinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

Az upadacitinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a magasabb hasznosság a kezelésre nem reagáló betegek esetén; a várható megtakarítások forrása pedig döntően az upadacitinib gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az upadacitinib terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 210, 250, 410 és 510 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az upadacitinib listaáron számított kiszárazelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. Az upadacitinib vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A szekukinumab listaáron számított kiszárazelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely egy év után ciklusonként XXX Ft-ra mérséklődik. A szekukinumab adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft, mely az azt következő évre XXX Ft-ra csökken.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a Rinvoq terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (mely tisztán gyógyszerköltség). A szekukinumab komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az EULAR irányelv legfrissebb változata még nem került közlésre, a tervezett frissített ajánlások (melyek a Kérelmező leírása alapján javasolják a JAK-gátlók alkalmazását is) publikusan nem érhetőek el.

A JAK gátlók biztonságosságával kapcsolatos általános aggodalmak merülnek fel.

Nem állnak rendelkezésre hosszú távú (>2 év) hatásossági és biztonságossági eredmények az upadacitinib hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan a kérelmezett indikációban.

A kérelmezett indikáció betegpopulációjára vonatkozóan placebóhoz viszonyított vizsgálat áll rendelkezésre (SELECT-AXIS 2 vizsgálat). A relatív hatásosságra vonatkozó bizonyítékok bizonytalanságot hordoznak direkt összehasonlító vizsgálatok hiányában.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy az egészségnyereség megléte teljes egészében statisztikailag nem szignifikáns különbségeken alapul, valamint azon, hogy az aktív terápiában nem részesülő betegek közül az upadacitinib karon lévők nagyobb hasznosságot realizálnak. Ezt pedig a PSA eredményei is mutatják, hiszen látható, hogy az ismert statisztikai bizonytalanság mellett a kérelmezett terápia csak megközelítőleg 54,3% valószínűséggel tekinthető költséghatékonyak. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az egészségnyereség meglétének bizonytalansága egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, annak ellenére, hogy a Kérelmező magasabb éves terápiás költségeket számszerűsített a kérelmezett terápia esetében, a költséghatékonsági elemzésben alacsonyabb költségek adódtak. Ennek oka feltehetőleg az, hogy a betegek kisebb hányada reagál az upadacitinib terápiára, és a reagálók közül is többen, illetve hamarabb hagyják el a terápiát, így végül kevesebb adag upadacitinibra van szükség, mint szekukinumabra. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a ténylegesen realizálandó költségek bizonytalansága egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A HAS értékelése a többletelőny hiányát állapította meg placebo (életminőségre vonatkozó adatok hiányában) és bDMARD terápiákkal szemben. Az IQWiG értékelése a többletelőny hiányát állapította meg TNF-gátló ill. IL-17-gátló terápiákkal szemben.

Az NCPE teljeskörű értékelést javasolt, a HSE 2022. februárban ártárgyalást követően engedélyezte. A NICE, SMC értékelése folyamatban van, a NICE értékelés megjelenése 2022. szeptemberében várható.

A CADTH, ICER Review nem értékelt az upadacitinib terápiát a kérelmezett indikációban.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny (mértékének) TEF által javasolt besorolása szerint az upadacitinib terápia nyújtotta *klinikai többletelőny megléte nem igazolható* a szekukinumab terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető végpontokon (ASAS20, ASAS40, BASDAI50, BASDAI CFB, BASFI CFB, total back pain CFB). Ezt közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az upadacitinib alkalmazásával költségmegtakarítás és többlet-egészségnyereség számszerűsített a szekukinumab komparátorral szemben, azonban a költség-hasznosság elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a szekukinumab komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. Az upadacitinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése lehet szükséges, mely az egyéb komparátorokhoz viszonyított költséghatékonyt is bemutatja.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: más komparátorokhoz viszonyított költséghatékonyt nem megítélhető, valamint a benyújtott modell hatásossági inputjai nem mutatnak statisztikailag szignifikáns különbséget, a modellezett egészségnyereség klinikailag nem alátámasztott.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó hosszútávú eredmények megjelenésekor.