



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Xeljanz (tofacitinibum)
w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego
zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego
zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05,
M06, M08)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.10.2018

Data ukończenia: 29 maja 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) 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.

Wykaz wybranych skrótów

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne, ang. <i>American College of Rheumatology</i>
ABA	abatacept
ACCP	przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi; autoprzeciwciała anty-CCP, aCCP (z ang. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Autoantibodies)
ACR 20/50/70	20/50/70-precentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR, ang. <i>American College of Rheumatology 20/50/70% improvement</i>
ACR Pedi 30/50/70/90/100	kryteria poprawy według Gianniniego, umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie poprawy odpowiednich parametrów specyficznych dla MIZS; odpowiedź na leczenie określa się jako poprawę względem wartości początkowych o $\geq 30\%/50\%/70\%/90\%/100\%$ w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o $\geq 30\%$ w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa, ang. <i>alanine aminotransferase</i>
aIRR	skorygowany iloraz częstości; skorygowany iloraz współczynników zapadalności (ang. adjusted Incidence Rate Ratio)
AKL	analiza kliniczna
ANA	anakinra
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
b/tsDMARDs	DMARDs biologiczne lub syntetyczne-celowane - grupa obejmująca bDMARDs i tofacytinib (ang. biological and targeted synthetic DMARDs)
BASDAI	skala służąca do pomiaru aktywności choroby, ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASDAI 50	co najmniej 50% poprawa wyniku w skali BASDAI
BCC	rak podstawnokomórkowy skóry (ang. Basal Cell Carcinoma)
bd.	brak danych
bDMARDs	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDAI	kliniczny wskaźnik aktywności choroby (z ang. Clinical Disease Activity Index) – identyczny jak SDAI, tylko nie uwzględniający CRP
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CER	certolizumab
CHAQ	kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci, ang. Children Health Assessment Questionnaire

CHB	cena hurtowa brutto
CHF	zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. Confidence Interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRA	Stowarzyszenie Kanadyjskiej Reumatologów, ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i>
crIR	surowy współczynnik zapadalności (ang. crude incidence rate)
CRP	białko C-reaktywne, ang. C Reactive Protein
CRP	białko C-reaktywne (z ang. C-reactive protein)
csDMARDs	klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby, ang. <i>classic systemic disease-modifying antirheumatic drugs</i>
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CYC	cyklofosfamid
CZN	cena zbytu netto
DAS/DAS 28	wskaźnik aktywności choroby, ang. <i>Disease Activity Score</i>
DAS28(CRP)	wskaźnik aktywności choroby (z ang. Disease Activity Score), uwzględniający stan 28 stawów i CRP (z ang. C-reactive protein)
DAS28(OB)	wskaźnik aktywności choroby (z ang. Disease Activity Score), uwzględniający stan 28 stawów i OB (z ang. Erythrocyte Sedimentation Rate); DAS28-ESR
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. diastolic blood pressure)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMARD-IR	niewystarczająca odpowiedź/niepowodzenie stosowania DMARDs (z ang. DMARD Inadequate Response)
DMARDs	leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)
EAER	częstość zdarzeń skorygowana stopniem ekspozycji (ang. exposure-adjusted event rate); EAER jest szacowana bez cenzorowania obserwacji w momencie wystąpienia ocenianego zdarzenia (w przeciwieństwie do CrIR)
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	Europejska Agencja ds. leków (z ang. European Medicines Agency)
EQ-5D	formularz oceny jakości życia
ERA	zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych, ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>
ETA	etanercept
EULAR	Europejska Liga Antyreumatyczna, ang. European League Against Rheumatism
FACIT-F	kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych, ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSR	Francuskie Towarzystwo Reumatologiczne, ang. <i>French Society for Rheumatology</i>
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAQ	kwestionariusz oceny zdrowia, ang. Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia, ang. Health Assessment Questionnaire Disability Index
HAS	Haute Autorité de Santé

hDAS	wysoka aktywność choroby - RZS
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ILAR	Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem, ang. International League Against Rheumatism
INF	infliksymab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, ang. <i>intention-to-treat</i>
JADAS	wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEF	leflunomid
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MASES	skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych, ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
mDAS	umiarkowana aktywność choroby - RZS
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nMIZS	nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSR/RSPSSP	Pediatria Reumatologiczna Grupa Robocza Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Reumatologiczna Sekcja Portugalskiego Towarzystwa Pediatrii ang. <i>Pediatric Rheumatology Working Group of the Portuguese Society of Rheumatology and the Rheumatology Section of the Portuguese Society of Pediatrics</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

RASG	Grupa Badawcza Reumatoidalnego Zapalenia Stawów Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego, ang. <i>Rheumatoid Arthritis Study Group of the Portuguese Society of Rheumatology</i>
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka, ang. <i>risk difference</i>
RF	czynnik reumatoidalny, ang. <i>rheumatoid factor</i>
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	podskórze, łac. <i>sub cutem</i>
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SDAI	uproszczony wskaźnik aktywności choroby, ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i>
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-36	krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia, ang. 6-Item Short Form Health Survey
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPARCC	Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii, ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
SSZ	sulfasalazyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworów, ang. <i>tumor necrosis factor</i>
TOC	tocilizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZBN	zapalenie błony naczyniowej
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
Wyniki analizy skuteczności	33
Wyniki analizy skuteczności – skuteczność praktyczna	40
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	65
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	65

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	66
4.3.	Komentarz Agencji	68
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	70
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	70
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	73
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	73
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	74
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	77
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	78
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	79
5.4.	Komentarz Agencji	82
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	83
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	83
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	83
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	85
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	87
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	88
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	88
6.4.	Komentarz Agencji	89
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	90
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	91
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	93
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	97
11.	Kluczowe informacje i wnioski	98
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	102
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	104
14.	Źródła.....	105
15.	Załączniki.....	108
15.1.	Analizy wnioskodawcy.....	108

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z
Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię
wniosku wraz z analizami

13.03.2018 r.
PLR.4600.1369.2017.10.MC

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100;
- Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto:

- zł dla każdego wnioskowanego produktu leczniczego

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Limited
Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. Zo.o.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.03.2018 r., znak PLR.4600.1369.2017.10.MC (data wpływu do AOTMiT 20.03.2018 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. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.04.2018 r., znak OT.4331.10.2018.ET.9 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.05.2018 r. pismem z dnia 08.05.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- 1) Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] Wersja 1.1, Warszawa, 18.09.2018 r.
- 2) Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 18.09.2018 r.
- 3) Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 18.09.2018 r.
- 4) Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza wpływu na system ochrony. [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 18.09.2018 r.
- 5) Uzupełnienia wymagań minimalnych przekazanych pismem znak: 782/08/05/2018/KG/H&V z dnia 08.05.2018

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Xeljanz]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100;
Kod ATC	L04AA29 - selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	tofacytynib
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”
Dawkowanie	Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, tofacytynib i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR. Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, cetrolizumabu pegol, etanerceptu, tocilizumabu oraz tofacytynibu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach lub w monoterapii.
Droga podania	tabletki powlekane
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Xeljanz]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.03.2017* Urząd wydający pozwolenie: EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy XELJANZ w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX - methotrexate) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Produkt leczniczy XELJANZ może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu**	Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

	Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta), co umożliwia szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.
--	---

* W dniu 25 kwietnia 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał negatywną opinię, zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Xeljanz, przeznaczonego do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Firmą ubiegającą się o wydanie pozwolenia jest Pfizer Limited. Wnioskodawca zwrócił się o ponowne rozpatrzenie tej opinii. Po rozważeniu podstaw do wniosku CHMP ponownie rozpatrzył wstępną opinię i w dniu 25 lipca 2013 r. potwierdził odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

CHMP wyraził poważne obawy dotyczące ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania leku Xeljanz. Zgłoszono istotne zastrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia ciężkich stanów zapalnych podczas stosowania tofacitinibu, związanych z jego działaniem immunosupresyjnym. Obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku obejmowały również ryzyko wystąpienia innych ciężkich działań niepożądanych, w tym pewnych nowotworów, perforacji w obrębie układu pokarmowego (otwory w ścianie jelita), uszkodzenia wątroby i problemów z podwyższonym poziomem stężenia lipidów (tłuszczów) we krwi. Nie było wiadomo, czy ryzyko to można skutecznie wyeliminować w praktyce lekarskiej. W kwietniu 2013 r. Komitet uznał, że łączne dane z pięciu badań głównych wykazały skuteczność leczenia z użyciem produktu Xeljanz, w wyniku którego wystąpiło złagodzenie oznak i objawów reumatoidalnego zapalenia stawów oraz poprawa stanu fizycznego pacjentów. Niemniej jednak badania te były niewystarczające do wykazania stałego zmniejszenia aktywności choroby i strukturalnego uszkodzenia stawów, szczególnie w przypadku podawania leku Xeljanz w niższej dawce (5 mg) w docelowej populacji pacjentów, w której leczenie innymi produktami leczniczymi DMARD było nieskuteczne. Podczas ponownej oceny w lipcu 2013 r. firma zaproponowała usunięcie ze wskazań możliwego wpływu leku na zmniejszenie strukturalnego uszkodzenia stawów. Jednak brak solidnych dowodów popierających zapobieganie strukturalnemu uszkodzeniu stawów przez podawanie leku Xeljanz w proponowanej dawce i populacji pacjentów przyczynił się do zdania Komitetu, że korzyści z leczenia nie przewyższają istotnych i nierozwiązanych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

W związku z tym w kwietniu 2013 r. CHMP wyraził opinię, że korzyści ze stosowania leku Xeljanz nie przewyższają ryzyka i zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie tego leku do obrotu.

** Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego: W ramach dodatkowych działań mających na celu minimalizację ryzyka: „Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Xeljanz do obrotu w każdym Państwie Członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z Organem Kompetentnym Państwa Członkowskiego zawartość i format programu edukacyjnego, w tym środek komunikacji, sposób dystrybucji oraz inne aspekty programu.

Głównym celem programu jest zwiększenie świadomości dotyczącej ryzyka stosowania produktu, szczególnie w odniesieniu do ciężkich infekcji, półpaśca, gruźlicy i innych zakażeń oportunistycznych, nowotworów złośliwych, perforacji żołądka i jelit, śródmiąższowej choroby płuc i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych”.

W ponownej ocenie produktu Xeljanz przeprowadzonej przez EMA 26 stycznia 2017, oparto się na przyczynach odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, związanych z profilem bezpieczeństwa tofacytynibu (istotne obawy i niepewności dotyczące wielkości poważnego ryzyka, w tym infekcji, nowotworów złośliwych, chłoniaka, perforacji żołądkowo-jelitowej). W związku z tym, Wnioskodawca przedłożył rozszerzone dane bezpieczeństwa:

- wpływ tofacitinibu na układ odpornościowy (badania immunologiczne);
- charakterystykę bezpieczeństwa (na dzień 31 marca 2015 r. dane dotyczyły 19 405,8 pacjento-lat doświadczenia stosowania tofacytynibu i 8 lat ekspozycji na wnioskowany lek);
- charakterystykę ryzyka poprzez porównanie częstości występowania kluczowych zagrożeń dla bezpieczeństwa u pacjentów z RZS stosujących tofacytynib i odpowiednie komparatory drugiej linii;
- dodatkowe publikacje oparte na różnych metodach badawczych (tj. recenzowana literatura, metaanalizy, retrospektywne badania kohortowe i dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu).

Kwestie bezpieczeństwa zostały w dużej mierze potwierdzone przez zaktualizowane analizy bezpieczeństwa, jednak dzięki lepszej charakterystyce profilu bezpieczeństwa, wdrożono znaczną liczbę środków minimalizacji ryzyka, w tym odpowiednie ostrzeżenia w informacji o produkcie, które zapewnią bezpieczne przepisywanie i stosowanie tofacitinibu.

Przedstawione przez CHMP dane dotyczące bezpieczeństwa zostały uznane za możliwe do zaakceptowania

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xeljanz w ocenianych podgrupach pacjentów (RZS) jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	utworzenie nowej grupy limitowej, którą utworzyłby produkt leczniczy Xeljanz
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

W związku z obszernością dokumentów poniżej podano jedynie zmiany w uzgodnionym projekcie programu lekowego w porównaniu z tymi już obowiązującymi (patrz załącznik B.33. do obwieszczenia MZ z dnia 26.04.2018 r.).

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z zapisami programu lekowego „ <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)</i> ”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa a bo toczilizumabem albo tofacytynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był w przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łącznej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS28 – większa niż 5,1 albo - wartość DAS – większa niż 3,7 albo - wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z postacią uogólnioną (Zespół Still'a u dorosłych) lub - z RZS z wtórną amyloidozą lub - z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. <p>3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>4) Do terapii toczilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tofacytynibem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

	<p>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tofacytynibem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) Do terapii tofacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tofacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy odp oddania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>7) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>10) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego lub tofacytynibu w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (\pm 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu a bo tofacytyn bu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS28 \leq 5,1 albo DAS \leq 3,7, albo SDAI \leq 26;</p> <p>2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytyn bu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS28 \leq 3,2 a bo DAS \leq 2,4, albo SDAI \leq 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS28 \leq 2,6 albo DAS \leq 1,6, albo SDAI \leq 3,3;</p> <p>6) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu lub tofacytynibu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku w programie po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;</p>
Kryteria ponownego włączenia do programu	<p>2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu, nastąpił wzrost wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAS28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo - DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo - SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.
Czas leczenia w programie	<p>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub tofacytynibu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu.</p>
Dawkowanie	<p>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, tofacytynib i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>3) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu lub tofacytynibu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach lub w monoterapii.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy wprowadzenia nowej substancji należącej do selektywnych inhibitorów z rodziny JAK.: tofacytynib (Xeljanz) w ramach istniejącego programu lekowego: „*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)*” u dorosłych pacjentów u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/ immunosupresyjnymi:

- z aktywnym RZS [z dużą aktywnością choroby (DAS 28 >5,1 albo DAS >3,7 albo SDAI >26)
- lub, w przypadku szczególnych postaci RZS, niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI (postać uogólniona, wtórna amyloidoza, towarzyszące zapalenie naczyń)].

Dodatkowo do terapii tofacytynibem kwalifikują się pacjenci dotychczas leczenia bDMARDs w ramach programu lekowego u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa, ciężkie działanie niepożądane lub stwierdzono brak lub utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Wnioskowany program obejmuje 3 podgrupy pacjentów: chorych z wysoką aktywnością RZS, chorych z innymi postaciami RZS, (Zespół Still'a u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń) oraz nieodpowiadających na zastosowane leczenie biologicznymi DMARDs. W przypadku pacjentów z innymi postaciami RZS w ramach analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej technologii lekowej w tej podgrupie pacjentów. W przypadku podgrupy pacjentów z dużą aktywnością RZS, po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs oraz nieodpowiadających na bDMARDs w AKL wnioskodawcy zawarto dowody naukowe obejmujące szerszą populację pacjentów niż to wynika z kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego.

Pierwsza podgrupa pacjentów (pacjenci z wysoką aktywnością RZS i nieodpowiadających na leczenie bDMARDs) jest zgodna z wskazaniami rejestracyjnymi, druga podgrupa (postać uogólniona RZS) jest wskazaniem off-label.

Produkt leczniczy Xeljanz (tofacytynib) ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, którą utworzyłby produkt leczniczy Xeljanz. Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Zapisy projektu programu lekowego są niespójne z obecnie finansowanym programem lekowym (B.33) w punkcie dotyczącym dawkowania. W projekcie programu lekowego dawkowanie w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu dopuszcza zastosowanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, tocilizumabu oraz tofacytynibu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach lub w monoterapii, natomiast obowiązujący program bezpośrednio nie zakłada możliwości stosowania monoterapii.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali:

- „Większe doświadczenie jak w przypadku baricitinibu ale brak doświadczenia ze stosowaniem leku w innych postaciach RZS” (prof. A. Filipowicz-Sosnowska);
- „poza przeciwwskazaniami zawartymi w ChPL nie dostrzegam” (prof. B. Kwiatkowska);
- „trudno określić” (J. Grygielska – Prezes Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków).

Ponadto zwrócono uwagę, że „nie jest znany efekt leku w innych postaciach RZS, wskazane określenie ryzyka działań niepożądanych” oraz „ze względu na niewielkie doświadczenie z lekiem w praktyce klinicznej jest wskazane dokładne i systematyczne monitorowanie pod kątem objawów niepożądanych” (prof. A. Filipowicz-Sosnowska).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: M 05 (sero-dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów), M 06 (inne reumatoidalne zapalenie stawów)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS [Gajewski 2017].

Choroba Still'a to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów [Gajewski 2017].

Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń [Puszczewicz 2012].

Epidemiologia

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej; w Europie 0,8% w populacji dorosłych. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni [Gajewski 2017]. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9% (95% CI: 0,6-1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn [PPZ 2016].

Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Still'a u dorosłych wynosi w przeliczeniu na 100 000 osób – od 0,16 (zachodnie rejony Francji) do 0,4 (północna Norwegia), natomiast współczynnik chorobowości wynosi od 1 do 34 przypadków na 1 milion osób. Brak danych dla populacji polskiej [Castaneda 2016].

W Europie współczynnik zachorowalności na amyloidozę wynosi 5-20% chorych z RZS (najwyższy wskaźnik stwierdzono w Finlandii). Natomiast współczynnik chorobowości dla krajów zachodnich wynosi 0,5-0,86%. Brak danych dla populacji polskiej [Kuroda 2017].

W USA zapalenie naczyń występuje u około 15-33 osób na 1 000 chorych z RZS. Brak danych dla populacji polskiej [Bartels 2009].

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się.

Dane historyczne wskazują, że u >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach – blisko 100%. Przewiduje się, że strategie wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia zmierzającego do osiągnięcia remisji poprawią te wskaźniki, ponieważ to pierwsze 2 lata choroby mają największy wpływ na rozwój niesprawności.

Chorzy żyją ok 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu [Gajewski 2017]. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4-krotnie częściej dochodzi do zakażeń grzybicą, a 2-krotnie częściej do zakażenia półpaścem). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji [PPZ 2016].

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF/ACPA i uszkodzenie stawów. RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2-3-krotnie częściej).

W okresie nasilenia choroby chory może wymagać odpoczynku, zwolnienia chorobowego z pracy, zmiany wykonywanej pracy lub całkowicie jej zaniechania. W miarę postępu zmian destrukcyjnych w stawach chory ma coraz większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. samoobsługa, chodzenie [Gajewski 2017].

Na początku choroby Still'a u dorosłych zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia w stan przewlekły. 5 lat przeżywa 90-95% chorych. Przyczyna zgonu to najczęściej zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza (do 30% chorych), niewydolność oddechowa, niewydolność serca, DIC. Nie ma dowodów na to, że choroba Still'a sprzyja rozwojowi nowotworów limfoproliferacyjnych [Gajewski 2017].

Amyloidoza jest niebezpiecznym, zagrażającym życiu powikłaniem przewlekłych chorób reumatycznych prowadzącym do zwiększonej śmiertelności (z powodu infekcji, niewydolności nerek). Zapalenie naczyń jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem RZS, prowadzącym do niedokrwienia różnych narządów wewnętrznych; może się również pojawić owrzodzenie opuszek palców i skóry [Puszczewicz 2012].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Ekspert	Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa	Prof. nadzw. dr hab. n. med. B. Kwiatkowska – Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa
Obecna liczba chorych w Polsce	„~150 tys.”	„>80 000”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„~30-50 tys.”	„8-10 000”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„~5-10 tys.”	„pacjenci po niepowodzeniu ≥ 2 LPMCh: 30%; pacjenci po niepowodzeniu ≥ 1 leku biologicznego: 20%”
Średnia liczba pacjentów spełniająca kryteria włączenia do leczenia Xeljanz na rok	80-100	800-1000

Poniżej podano niepowtarzające się liczby pacjentów, z rozpoznaniem wg ICD-10: M05, M06 z rozszerzeniami (określanymi jako główne lub współistniejące), leczonych w aktualnie obowiązującym programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczona w ramach programu lekowego B.33. wg danych NFZ

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2012	2 062
2013	2 489
2014	2 552
2015	3 522
2016	4 067
2017	4 436

W poniższej tabeli przedstawiono niepowtarzające się liczby pacjentów, z rozpoznaniem wg ICD-10: M05, M06 z rozszerzeniami (określanymi jako główne lub współistniejące), leczonych w aktualnie obowiązującym programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” w rozbiu na poszczególne substancje czynne stosowane w ramach ww. programu.

Tabela 7. Liczba pacjentów leczona poszczególnymi substancjami wg danych NFZ*

Produkt rozliczeniowy	Rok realizacji	
	2016	2017
ADA	1 027	1 121
ETN	1 482	1 686
INF	128	141
RTX	405	388
CER	366	365
TOC i.v.	2 165	2 538
GOL	275	365
TOC s.c.	-	4
łącznie	5 848	6 608

* z uwagi na niewielkie nieprawidłowości w otrzymanych danych pod względem przypisania kodu EAN do właściwej substancji, liczbę pacjentów dla danej substancji sumowano wg kodu EAN a nie jej nazwy; nie wpływało to jednak na łączną liczbę; ADA – adalimumab, ETN – etanercept, GOL – golimumab, CER – certolizumab, INF – infliksymab, TOC – tocilizumab, RTX – rytuksymab, i.v. – postać dożylna, s.c. – postać podskórna

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła danych:

- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Trip (www.tripdatabase.com);
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>);
- European League Against Rheumatism (EULAR) (<https://www.eular.org/>);
- American College of Rheumatology (ACR) (<https://www.rheumatology.org/>);
- portal Termedia <https://www.termedia.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 11.05.2018 r. Zastosowano słowa kluczowe: *rheumatoid arthritis*. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych prezentujących zalecenia dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). W 3 publikacjach (EULAR 2016, ACR 2015, NICE 2017) odnaleziono zalecenia do stosowania celowanych syntetycznych leków przeciwreumatycznych (tsDMARDs), do których zaliczana jest wnioskodawana technologia tofacitynib.

Wytyczne wskazują, że pierwszą linią leczenia RZS są konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne (csDMARDs), natomiast po niepowodzeniu ich zastosowania rekomendowane są tsDMARDs oraz biologiczne leki przeciwreumatyczne (bDMARDs). tsDMARDs rekomendowane są również u pacjentów po niepowodzeniu bDMARDs.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2016 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • MTX powinien być częścią pierwszej strategii leczenia (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A). • U pacjentów z przeciwwskazaniem do MTX (lub z wczesną nietolerancją) leflunomid lub sulfasalazynę należy uznać za część (pierwszej) strategii leczenia (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A). • Jeżeli zastosowanie pierwszego csDMARD nie pozwoliło na osiągnięcie celu terapeutycznego, a są obecne czynniki złej prognozy (tj. aktywność choroby umiarkowana do ciężkiej wg złożonych punktów końcowych, niepowodzenie ≥ 2 csDMARDs, wysoki poziom reaktantu ostrej fazy, duża liczba obrzękniętych stawów, obecność czynnika RF i/lub aCCP, obecność wczesnych erozji), powinno się rozważyć dodanie bDMARD lub tsDMARD (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A). Aktualna praktyka wskazuje, aby zacząć od bDMARD (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D). W przypadku braku obecności czynników złej prognozy powinno się rozważyć inny csDMARDs (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D). • bDMARDs (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A) i tsDMARDs (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A) powinny być stosowane łącznie z csDMARDs. • Jeśli bDMARD (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A) lub tsDMARD (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D) nie powiodło się, należy rozważyć leczenie innym bDMARD lub tsDMARD; jeśli jedna terapia inhibitorem TNF zakończyła się niepowodzeniem, pacjenci mogą otrzymać inny inhibitor TNF lub środek o innym sposobie działania.
ACR 2015 (USA)	<p><u>Wczesne RZS (objawy choroby trwają < 6 miesięcy)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARD (z lub bez glikokortykosteroidów) powinno się zastosować skojarzenie csDMARDs lub inhibitor TNF-α, lub inny lek biologiczny (z lub bez metotreksatu, bez preferencji, który powinien być wybrany jako pierwszy) bardziej niż kontynuowanie monoterapii csDMARDs. [Poziom dowodów: niski, rekomendacja: silna]. • Jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej, pomimo stosowania csDMARD, zaleca się zastosowanie monoterapii inhibitorem TNF-α (nad monoterapią tofacitynibem) lub inhibitorem TNF-α z metotreksatem (nad tofacitynibem z metotreksatem). [Poziom dowodów: niski, rekomendacja: warunkowa]. • Jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej, pomimo stosowania csDMARD lub bDMARD, zaleca się dodanie niskich dawek glikokortykosteroidów. [Poziom dowodów: niski-umiarkowany, rekomendacja: warunkowa]. <p><u>Ustalone RZS (objawy choroby trwają ≥ 6 miesięcy lub są spełnione kryteria określone przez ACR 1987 r.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARD powinno się zastosować csDMARDs lub dodać inhibitor TNF-α, lub inny lek biologiczny lub tofacitynib (z lub bez

	<p>metotreksatu, bez preferencji, który powinien być wybrany jako pierwszy) bardziej niż kontynuowanie monoterapii csDMARDs. [Poziom dowodów: bardzo niski-umiarkowany, rekomendacja: silna].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo terapii TNF-α u pacjentów, u których aktualnie nie stosuje się csDMARD, rekomenduje się dodanie jednego lub dwóch leków z grupy csDMARDs bardziej niż kontynuowanie monoterapii TNF-α [Poziom dowodów: wysoki, rekomendacja: silna]. • Jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii TNF-α, rekomenduje się zastosowanie bDMARD działającego w mechanizmie innym niż blokada TNFα stosowanego w monoterapii / skojarzeniu z MTX bardziej niż innego leku TNF-α lub tofacytynibu [monoterapia / leczenie skojarzone]. [Poziom dowodów: niski-bardzo niski, rekomendacja: warunkowa]. • Przy niepowodzeniu monoterapii lekami biologicznymi działającymi w innych mechanizmach niż blokada TNFα, w pierwszej kolejności należy rozważyć inny lek tej grupy w monoterapii lub skojarzeniu z MTX, następnie zaś TOFA (monoterapia / leczenie skojarzone). [Poziom dowodów: niski-bardzo niski, rekomendacja: warunkowa]. • Przy niepowodzeniu sekwencyjnego leczenia skojarzonego inhibitorami TNFα, w pierwszej kolejności należy rozważyć lek biologiczny działający w mechanizmie innym niż blokada TNFα w monoterapii / skojarzeniu z MTX; nad innymi inhibitorami TNFα lub TOFA (monoterapia / leczenie skojarzone). [Poziom dowodów: niski-bardzo niski, rekomendacja: warunkowa]. • Przy niepowodzeniu leczenia skojarzonego inhibitorami TNFα i braku możliwości zastosowania leków biologicznych działających w mechanizmie innym niż blokada TNFα, należy rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie TOFA w monoterapii lub skojarzeniu z MTX nad innymi inhibitorami TNF. Poziom dowodów: niski, rekomendacja: warunkowa]. • W przypadku pacjentów z umiarkowaną lub dużą aktywnością choroby, u których stosowano przynajmniej jeden inhibitor TNFα i jeden lek biologiczny niebędący inhibitorem TNFα, zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie innego leku biologicznego niebędącego inhibitorem TNFα w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX zamiast tofacytynibu. Jeżeli pomimo takiego leczenia, aktywność choroby nadal pozostaje umiarkowana lub duża, zaleca się wdrożenie leczenia tofacytynbem w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX ponad leczenie innym inhibitorem TNF. • Jeżeli pomimo stosowania DMRD, inhibitorów TNF czy biologicznych leków niebędących inhibitorami TNF, dochodzi do zaostrzenia choroby, zaleca się dodanie krótko działających GKS w możliwie najniższej dawce przez możliwie najkrótszy czas. [Poziom dowodów: bardzo wysoki - umiarkowany, rekomendacja: warunkowa]. • W przypadku uzyskania remisji należy kontynuować stosowaną terapię, zmniejszając dawkę lub częstotliwość podania leku. Nie należy całkowicie zaprzestać przyjmowania leków modyfikujących przebieg choroby. [Poziom dowodów: bardzo niski, rekomendacja: silna].
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>TOFA + MTX jest rekomendowany jako opcja leczenia aktywnej postaci RZS u dorosłych, którzy odpowiedzieli nieadekwatnie na terapię złożoną z klasycznych DMARDs, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postać jest ciężka (DAS28 >5.1), • producent zapewni obniżoną cenę. <p>TOFA + MTX jest rekomendowany jako opcja leczenia aktywnej postaci RZS u dorosłych, którzy odpowiedzieli nieadekwatnie na lub nie mogli otrzymać innych DMARDs, w tym co najmniej 1 biologicznego DMARD, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postać jest ciężka (DAS28 >5.1), • nie mogą przyjmować rytuksymabu, • producent zapewni obniżoną cenę. <p>TOFA może być stosowany w monoterapii u dorosłych, którzy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję nie mogą przyjmować MTX, jeśli spełnione są w/w kryteria.</p> <p>Dowody kliniczne wskazują, że TOFA w połączeniu z klasycznymi DMARDs jest bardziej skuteczny od terapii złożonej z samych konwencjonalnych DMARDs. TOFA + MTX jest nie gorszy niż ADA + konwencjonalne DMARDs, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na terapię klasycznymi DMARDs. Ze względu na brak badań porównujących TOFA z innymi biologicznymi DMARDs, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie. Porównanie pokazało, że TOFA działa tak jak większość biologicznych DMARDs, które NICE rekomendowała w tym wskazaniu.</p>
<p>RASG 2016 (Portugalia)</p>	<p>Pacjenci z niewłaściwą odpowiedzią na metotreksat w optymalnych dawkach, stosowany przez odpowiedni czas lub ≥ 1 inny csDMARD lub w przypadku przeciwwskazania bądź nietolerancji na metotreksat powinni być rozważeni do leczenia biologicznego. [Stożenie zgodności ekspertów: 9,3 (SD: 1,3)].</p> <p>Terapia biologiczna powinna być rozpoczęta od: inhibitora TNF-α, tocilizumabu lub abataceptu. Leki biologiczne powinny być podawane w skojarzeniu z metotreksatem. W przypadku przeciwwskazań od niego lub nietolerancji leki biologiczne powinny być zastosowane w monoterapii. [Stożenie zgodności ekspertów: 8,9 (SD: 1,4)].</p> <p>Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie bDMARD, powinni być leczeni innym czynnikiem biologicznym. Jeśli pierwszym biologicznym leczeniem był lek z grupy TNF, w kolejnej linii terapii pacjent powinien otrzymać inny TNF lub inny bDMARD o innym mechanizmie działania (tocilizumab, rytuksymab lub abatacept). Po niepowodzeniu dwóch leków z grupy TNF należy zmienić terapię na bDMARD z innym mechanizmie działania. Wybór kolejnych terapii bDMARD powinien uwzględniać przyczynę przerwania leczenia. [Stożenie zgodności ekspertów: 8,9 (SD: 1,5)].</p> <p>W przypadku długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie stężenia bDMARD, szczególnie u pacjentów z jednoczesnym leczeniem csDMARD. [Stożenie zgodności ekspertów: 8,9 (SD: 1,5)].</p>

<p>FSR 2014 (Francja)</p>	<p>U pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na metotreksat i obecnością czynników złej prognozy można rozważyć dodanie leczenia biologicznego (antagonistów TNF-α, abataceptu, tocilizumabu lub w szczególnych sytuacjach rytuksymabu). Natomiast u tych, bez czynników złej prognozy dobrymi opcjami leczenia są: terapia skojarzona scDMARDs (metotreksat/sulfasalazyna/hydroksychlorochina) lub zmiana na inny scDMARD (leflunomid lub sulfasalazyna). Jeżeli nastąpi niepowodzenie tych opcji leczenia lub będą istniały przeciwwskazania do ich zastosowania powinno się rozważyć terapię biologiczną. [Poziom dowodów D, zgodność ekspertów: 9,0 (SD:1,4)].</p> <p>Wszystkie leki bDMARD powinny być stosowane w skojarzeniu z metotreksatem. [Poziom dowodów A, zgodność ekspertów: 9,3 (SD:1,5)].</p> <p>Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą terapię bDMARD, powinni zmienić lek na inny z grupy leków biologicznych. Pacjenci którzy nie odpowiedzieli na pierwszą terapię antagonistami TNF mogą kontynuować leczenie innym lekiem z grupy TNF lub innym lekiem z grupy leków biologicznych o odmiennym mechanizmie działania. [Poziom dowodów A, zgodność ekspertów: 9,0 (SD:1,2)].</p>
<p>CRA 2012 (Kanada)</p>	<p>Leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywności choroby, pomimo niewłaściwej odpowiedzi na ≥ 2 cDMARDs (w tym metotreksatem) w monoterapii lub skojarzeniu po 3 miesiącach ich stosowania w odpowiednio dobranych dawkach. [Poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D].</p> <p>Terapia anti-TNF zalecana jest w leczeniu pacjentów z RZS po niewłaściwej odpowiedzi na DMARD. [Poziom dowodów: I, siła rekomendacji A].</p> <p>U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 1 lekiem z grupy anti-TNF z powodu braku skuteczności lub toksyczności, zaleca się zmianę terapii na inny anti-TNF [poziom dowodów: I, II siła rekomendacji: B], zmianę terapii na inny lek biologiczny z innym mechanizmem działania (abatacept, rytuksymab, tocilizumab) [poziom dowodów: I, siła rekomendacji: B] lub dodać MTX (lub inny DMARD), jeśli w monoterapii stosowano anti-TNF [poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B].</p> <p>U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 2 lekami z grupy anti-TNF, zaleca się przejście na inny produkt biologiczny o innym mechanizmie działania (abatacept, rytuksymab, tocilizumab)). [Poziom dowodów: II/IV, siła rekomendacji: C]</p>

csDMARD - konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby: metotreksat (MTX), leflunomid, sulfasalazyna); glukokortykoidy (GC).

bDMARDs - biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby - adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, abatacept, rytuksymab, tocilizumab, clazakizumab, sarilumab i sirukumab

tsDMARDs - celowane syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (inhibitory kinazy Janus): tofacitinib, baricitinib).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, z których 2 przedstawiono w tabeli poniżej. 2 opinie nie zostały dopuszczone do dalszych prac analitycznych, z powodu konfliktów interesów autorów. Ponadto wystąpiono do organizacji pacjentów, od której otrzymano opinię.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. A. Filipowicz-Sosnowska Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. nadzw. dr hab. n. med. B. Kwiatkowska Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa
Duża aktywność RZS po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs / leków immunosupresyjnych		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (% pacjentów je stosujących)	„inhibitory TNF,” TOC (40%)	„etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab”
Technologia najtańsza	„koszty porównywalne”	„infliksymab”
Technologia najskuteczniejsza	„skuteczność porównywalna”	„dostępne badania head-to-head nie wykazały istotnych różnic między dotychczas stosowanymi lekami biologicznymi stosowanymi w połączeniu z MTX. W monoterapii najskuteczniejsze są na podstawie badań head-to-head JAK inhibitory i tocilizumab...”
Inne postacie RZS (zespół Still'a u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą lub RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń) niezależnie od aktywności choroby po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs / leków immunosupresyjnych		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (% pacjentów je stosujących)	tocilizumab ~2%, rytuksymab ~2%	„etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab”

Technologia najtańsza	-	„MTX”
Technologia najskuteczniejsza	-	„tocilizumab”
RZS po niepowodzeniu terapii jednym lub więcej lekami biologicznymi (brak lub utrata odpowiedzi, reakcja uczuleniowa, ciężkie działania niepożądane), tj. inh bitory TNF- α , tocilizumab, rytuksymab		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (% pacjentów je stosujących)	TNF α (~ 3%) Tocilizumab (~1%) Rytuksymab (~0,5%)	„etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab”
Technologia najtańsza	-	„infliksymab”
Technologia najskuteczniejsza	-	„baricitinib, tofacitinib, etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab”

Dodatkowo jako problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych eksperci wskazali:

- „Inny bLMPCCh lub inhibitor JAK” i „refundowane jest stosowanie bLMPCCh. Wybór leku zależy od decyzji lekarza i jest zgodny z programem lekowym” (prof. A. Filipowicz-Sosnowska),
- „dotychczasowe terapie są dostępne jedynie w formie podskórnej (ETA, GOL, CER, ADA) lub dożyłnej (INF, TOC, RTX), co sprawia, że ich stosowanie jest kosztochłonne, czasochłonne dla personelu oraz pacjentów. Natomiast nowe terapie – OLU, XEL to preparaty doustne. Ponadto czas rozpoczęcia działania obecnie stosowanych preparatów waha się od 2 do nawet 12 tygodni, podczas gdy OLU i XEL wykazują działanie od 1. tygodnia. Przekłada się to na możliwość szybszego podjęcia aktywności zawodowej przez chorych. Również inne parametry związane z jakością życia (HAQ-DI, zmęczenie, ból, sztywność stawów) ulegały poprawie znacznie szybciej i w większym stopniu przy stosowaniu OLU i XEL, co również wpływa na aktywność zawodową pacjentów. Ponadto jest to populacja chorych, która od wielu lat nie ma alternatywnego leczenia do obecnie stosowanego, a jest najbardziej zagrożona trwałym kalectwem.” (prof. B. Kwiatkowska).
- „skuteczność leczenia, częstość podawania” (J. Grygielska – Prezes Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32), obecnie w Polsce są w ramach programu lekowego b.33 „*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*” finansowane ze środków publicznych w leczeniu pierwszej i kolejnych linii RZS są:

- adalimumab;
- certolizumab pegol;
- etanercept;
- golimumab;
- infliksymab;
- tocilizumab;
- rytuksymab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
adalimumab							
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol. + 2 strz.	5909990005031	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0
certolizumab pegol							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0
etanercept							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	5713219503747	1498,50	1573,43	1573,43	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	799,20	839,16	629,37	bezpłatny	0
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1998,00	2097,90	1573,43	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	9002260025770	1498,50	1573,43	1573,43	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	9002260025794	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	9002260025787	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
golimumab							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	3696,84	3881,68	3881,68	bezpłatny	0
infliksymab							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5713219492751	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	1941,13	2038,19	1508,22	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
tocilizumab							
RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	4 amp.-strz.	5902768001075	3931,20	4127,76	4127,76	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990678259	1404,00	1474,20	1474,20	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990678266	2808,00	2948,40	2948,40	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990678273	561,60	589,68	589,68	bezpłatny	0
rytuksymab							
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990418824	6112,52	6418,15	6418,15	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	5909990418817	2445,01	2567,26	2567,26	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Komparatory dla tofacytynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA – adalimumab - dawkowanie 40 mg sc co 2 tyg. (q2w) ± MTX/SSZ/LEF; • CER – certolizumab pegol - dawka nasycająca 400 mg (200 mg sc × 2) w tyg. 0, 2 i 4; dawka podtrzymująca 200 mg sc co 2 tyg. (lub 400 mg sc co 4 tyg.) ± MTX/SSZ/LEF; • ETN – etanercept - 25 mg sc 2 × tyg. (lub 50 mg sc 1 x tydzień) ± MTX/SSZ/LEF; • GOL – golimumab - 50 mg sc 1 × mies. + MTX; • INF – infliksymab - 3 mg/kg mc. iv w tyg. 0, 2 i 6, potem co 8 tyg. + MTX; • TOC – tocilizumab - 8 mg/kg mc. iv co 4 tyg. ± MTX/SSZ/LEF; • RTX – rytuksymab - 1000 mg iv w tyg. 0 i 2 (1 cykl); kolejny cykl można rozważyć po 24 tyg. od zakończenia + MTX (tylko w populacji po nieskuteczności leków biologicznych). <p>Dodatkowo wybrano placebo i metotreksat.</p>	<p>Według wnioskodawcy komparatorem dla tofacytynibu będą obecnie refundowane ze środków publicznych leki biologiczne w programie lekowym Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów I Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów O Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08):</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), • rytuksymab. <p><i>„Zaproponowane komparatory są zatem zgodne ze schematami postępowania zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej (EULAR 2016, ACR 2015) oraz obowiązującym programem leczenia”.</i></p> <p><i>„Ponadto celem szerszej oceny efektywności klinicznej tofacytynibu oraz nieograniczenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego jako komparatory należy uwzględnić placebo oraz metotreksat”.</i></p>	<p>Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).</p> <p>Rekomendacje i wytyczne postępowania potwierdzają zasadność stosowania (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, tocilizumab, rytuksymab) we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Wnioskodawca jako komparator uwzględnił wszystkie technologie finansowane ze środków publicznych w leczeniu pierwszej i kolejnych linii RZS w ramach programu lekowego b.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”</p> <p>Biorąc pod uwagę kluczowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego brak jest uzasadnienia dla wyboru placebo i metotreksatu w monoterapii.</p>

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 jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu (Xeljanz) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - RZS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>„Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS):</p> <ul style="list-style-type: none"> u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/immunosupresyjnymi (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, leki antymalaryczne), w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem, z dużą aktywnością choroby (DAS 28 >5,1 albo DAS >3,7 albo SDAI >26) lub, w przypadku szczególnych postaci RZS (postać uogólniona, wtórna amyloidozą, towarzyszące zapalenie naczyń), niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI – <u>populacja po nieskuteczności klasycznych DMARDs</u>; lub u których nastąpiło niepowodzenie terapii jednym lub więcej lekami biologicznymi (brak lub utrata odpowiedzi, reakcja uczuleniowa, ciężkie działania niepożądane), tj. inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab – <u>populacja po nieskuteczności biologicznych DMARDs</u>”. <p>„Ponieważ w programie lekowym określono bardzo szczegółowe kryteria włączenia, aby nadmiernie nie ograniczać dostępnych dowodów klinicznych, zwłaszcza mając na uwadze dużą liczbę komparatorów i konieczność wykonania porównania pośredniego, do analizy klinicznej włączano badania obejmujące populację pacjentów z aktywnym RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby/immunosupresyjnymi i następnie dokonywano oceny zgodności analizowanej populacji z kryteriami włączenia do programu lekowego odnośnie aktywności choroby oraz liczby i rodzaju wcześniej zastosowanych DMARDs”.</p> 	-	<p>Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy jest szersza od populacji kwalifikującej się do leczenia zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego</p> <p>Brak jednoznacznej informacji czy włączono subpopulację: „Pacjenci po niepowodzeniu co najmniej 2 LMPCh / leków immunosupresyjnych z dużą aktywnością RZS lub z innymi postaciami RZS niezależnie od aktywności choroby (tj. zespół Still’a u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą lub RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń)”</p>
Interwencja	<p>„Tofacytynib, doustnie w dawce zgodnej z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego-go oraz zaleceniami EULAR/ACR: 5 mg BID (2 razy dziennie), w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii”.</p>	-	<p>Wskazane dawkowanie interwencji jest zgodne z zapisami z ChPL Xeljanz oraz z zapisami wnioskowanego PL.</p>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Placebo; metotreksat (MTX); adalimumab – dawkanie 40 mg sc co 2 tyg. (q2w) ± MTX/SSZ/LEF; certolizumab pegol – dawka nasycająca 400 mg (200 mg sc × 2) w tyg. 0, 2 i 4; dawka podtrzymująca 200 mg sc co 2 tyg. (lub 400 mg sc co 4 tyg.) ± MTX/SSZ/LEF; etanercept – 25 mg sc 2 × tyg. lub 50 mg sc 1 × tyg. ± MTX/SSZ/LEF; 	-	<p>Zapisy programu lekowego nie uzasadniają włączenia jako potencjalnych komparatorów MTX w monoterapii i placebo</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • golimumab – 50 mg sc 1 × mies. + MTX; • infliksymab – 3 mg/kg mc. iv w tyg. 0, 2 i 6, potem co 8 tyg. + MTX; • tocilizumab – 8 mg/kg mc. iv co 4 tyg. ± MTX/SSZ/LEF; • rytuksymab – 1000 mg iv w tyg. 0 i 2 (1 cykl); kolejny cykl można rozważyć po 24 tyg. od zakończenia + MTX (tylko w populacji po nieskuteczności leków biologicznych) 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • - odpowiedź na leczenie wg ACR (ACR20, 50 i 70), • aktywność choroby DAS28 (lub uproszczone skale SDAI, CDAI), • częstość remisji i niskiej aktywności choroby, • ogólna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza i pacjenta, • liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, • ocena bólu przez pacjenta, • ogólnoustrojowe markery stanu zapalnego: OB., CRP, • ocena niepełnosprawności/ wydolności czynnościowej HAQ-DI, • jakość życia oceniana w kwestionariuszach (EQ-5D, SF-36), oraz specyficznych kwestionariuszy dotyczących objawów FACIT-F, MOS-Sleep • ocena progresji zmian radiologicznych, • bezpieczeństwo. 	-	Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL ocena skuteczności leczenia będzie dokonywana na podstawie uzyskania odpowiedniej oceny w skali DAS 28, DAS lub SDAI.
Typ badań	<p>„Tofacitinib: Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej”;</p> <p>„Leki biologiczne – porównanie pośrednie: Pełnotekstowe badania kliniczne z randomizacją, porównujące wskazane leki biologiczne między sobą lub ze wspólnym koprodatorem – placebo i/lub klasycznymi DMARDs, zawierające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim”.</p>	-	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim	-	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania m.in. w PubMed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano również strony EMA, FDA, URPL oraz rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Jako datę wyszukiwania dla wszystkich powyższych źródeł podano 31.08.2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej technologii lekowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.04.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie znaleźli dodatkowe badania, które spełniały kryteria selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Natomiast odnaleziono badania kwalifikujące się do poszerzonej analizy bezpieczeństwa:

- R Fleischmann 2017; Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. RMD Open 2017;3

- Wollenhaupt J; Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in open-label, long-term 2017 – abstrakt konferencyjny ACR/ARHP Annual Meeting

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 16 publikacji opisujących badania z randomizacją oraz 13 publikacji opisujących badania bez randomizacji, w tym:

16 publikacji opisujących badania RCT dla tofacytynibu (TOFA):

- TOFA + MTX vs csDMARDs: ORAL Step (Burmester 2013, Strand 2015), ORAL Scan (van der Heijde 2013), ORAL Sync (Kremer 2013, Strand 2017), Kremer 2012, Tanaka 2011;
- TOFA + MTX vs ADA + MTX vs MTX: ORAL Standard (Strand 2016, van Vollenhoven 2012);
- TOFA w monoterapii vs TOFA + MTX vs ADA + MTX: ORAL Strategy (Fleischmann 2017);
- TOFA w monoterapii vs PLC: Fleischmann 2012 (dodatkowo vs ADA w monoterapii), Kremer 2009 (Kremer 2009, Coombs 2010), ORAL Solo (Fleischmann 2012a, Strand 2015a), Tanaka 2015;

13 publikacji opisujących badania bez randomizacji dla tofacytynibu:

Curtis 2016, Iwamoto 2017, Winthrop 2016, Winthrop 2014, Xie 2016, Charles-Schoeman 2016, Chen 2017, Cohen 2017, Curtis 2016a, Curtis 2017, Lim 2017, Cohen 2014 i Yamanaka 2016 (faza wydłużona do 3 badań RCT).

Spośród badań RCT, 6 badań (ORAL Step - opisane w publikacjach Burmester 2013 i Strand 2015, ORAL Scan - van der Heijde 2013, ORAL Sync - Kremer 2013 i Strand 2017, ORAL Standard - Strand 2016 i van Vollenhoven 2012, Kremer 2012 i Tanaka 2011) to badania porównujące tofacytynib z placebo, podawanych jako terapie skojarzone z MTX (TOFA + MTX vs PLC + MTX). Jedynie w badaniu ORAL Sync pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię klasycznymi DMARDs, w tym skojarzenie z MTX dotyczyło 79,4% pacjentów stosujących TOFA), w populacji pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie mieli wcześniej wystarczającej odpowiedzi na DMARDs (u ponad 82% pacjentów MTX). Dwa badania z randomizacją – ORAL Strategy (Fleischmann 2017) i ORAL Standard (Strand 2016, van Vollenhoven 2012) oceniały terapię tofacytynibem u pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na dotychczasowe leczenie z udziałem MTX (TOFA (+/- MTX) vs ADA + MTX).

Dodatkowo wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego 72 publikacje opisujące badania RCT dla komparatorów uwzględnianych w analizie.

Badania porównujące dwa leki biologiczne:

- badanie De Filippis 2006 (ETN vs INF oba w skojarzeniu z csDMARDs);
- badanie RED SEA publikacja Jobanputra 2012 (ADA vs ETN w skojarzeniu z csDMARDs);
- badanie EXCELERATE publikacja Smolen 2016 (ADA vs CER w skojarzeniu z csDMARDs);
- badanie ADACTA publikacja Gabay 2013 (ADA vs TOC w monoterapii).

Badania oceniające lek biologiczny w porównaniu do PLC/csDMARDs/monoterapii:

- badania dla ADA: CHANGE (Miyasaka 2008), van de Putte 2004, Chen 2009, STAR (Furst 2003), ALTARA (Kennedy 2014), DE019 (Keystone 2004), Kim 2007, RA-BEAM (Taylor 2017), ARMADA (Weinblatt 2003), AUGUST II (van Vollenhoven 2011);
- badania dla CER: FAST4WARD (Fleischmann 2009), HIKARI (Yamamoto 2014a), Choy 2012, RAPID 1 (Keystone 2008), Schiff 2014, RAPID 2 (Smolen 2008), REALISTIC (Weinblatt 2012), J-RAPID (Yamamoto 2014);
- badania dla ETN: Moreland 1999, Takeuchi 2013, Hobbs 2015, APPEAL (Bae 2013, Kim 2012), Combe 2006 (Combe 2006, Combe 2009), ESCAPE (Gerlag 2010), TEMPO (van der Heijde 2006, van der Heijde 2007, Klareskog 2004), Machado 2014, RACAT (O'Dell 2013), Weinblatt 1999, ENCOURAGE (Yamanaka 2016a), Lan 2004, JESMR (Kameda 2010, Kameda 2011), ADORE (van Riel 2006, van Riel 2008);
- badania dla GOL: Kay 2008, GO-FORWARD (Keystone 2009, Genovese 2012), Li 2016, GO-FORTH (Tanaka 2012);

- badania dla INF: Abe 2006, Kim 2013, ATTRACT (Maini 1999, Maini 2004, Lipsky 2000), ATTEST (Schiff 2008), START (Westhovens 2006), Zhang 2006;
- badania dla RTX: REFLEX (Cohen 2006, Cohen 2010, Keystone 2008a, Keystone 2009a);
- badania dla TOC: SATORI (Nishimoto 2009), STREAM (Nishimoto 2004), SAMURAI (Nishimoto 2007), RADIATE (Emery 2008, Strand 2012), TO-WARD (Genovese 2008), LITHE (Kremer 2011), CHARISMA (Maini 2006), OPTION (Smolen 2008a), ROSE (Yazici 2012), ACT-RAY (Dougados 2013), SURPRISE (Kaneko 2016).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę najważniejszych parametrów badań dotyczących bezpośredniego porównania TOFA +/- MTX vs ADA+/-MTX.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczące bezpośredniego porównania TOFA +/- MTX vs ADA+/-MTX

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ORAL Strategy (Fleischmann 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	- badanie wieloośrodkowe (194 ośrodki w 25 krajach); - badanie trójramienne, z potrójnym maskowaniem. - badanie randomizowane, przeprowadzone z użyciem automatycznego, interaktywnego systemu głosowego, przydzielającego pacjentów do grup w stosunku 1:1:1, odpowiednio dla grupy ADA+MTX, TOFA+MTX, TOFA - okres obserwacji w badaniu wynosił 12 mc.; - hipoteza badawcza – non-inferiority, superiority; Grupa ADA+MTX - ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień; Grupa TOFA+MTX - TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie; Grupa TOFA – TOFA w monoterapii w dawce 5 mg 2 razy dziennie. Klasyfikacja AOTMiT/ skala Jadad IIA/5	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 r.ż.; - choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 4 wrażliwych lub bolesnych stawów i co najmniej 4 stawów obrzękniętych; - stężenie białka C-reaktywnego ≥ 3 mg/litr; - umiarkowana lub ciężka postać RZS nieodpowiednio kontrolowana za pomocą MTX; - wynik co najmniej 6 punktów wg kryteriów klasyfikacji ACR/EULAR 2010; - status funkcjonalności wg kryteriów ACR 1991 na poziomie klas I-III; - MTX w stabilnej dawce 7,5-25 mg/tydz., stosowanej co najmniej przez 4 miesiące do chwili włączenia do badania; <u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u> - wcześniejsza terapia tofacytynibem lub adalimumabem z jakiegokolwiek przyczyny; - nieskuteczne leczenie jakimkolwiek lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa, lub działanie niepożądane związane z mechanizmem działania; <u>Liczba pacjentów</u> Grupa TOFA+MTX – 378 Grupa TOFA - 386 Grupa ADA+MTX - 388	<u>Pierwszorzędowy:</u> - ACR20 <u>Pozostałe (wybrane):</u> - odpowiedź ACR50, ACR70; - niska aktywność choroby wg SDAI, CDAI, DAS28 (OB, CRP); - odsetek pacjentów z remisją choroby wg SDAI, CDAI, DAS28 (OB, CRP), ACR-EULAR; - odsetek pacjentów z odpowiedzią wg HAQ-DI; - zmiana w porównaniu do wartości początkowych wg SDAI, CDAI, DAS28 (OB, CRP), ACR-EULAR, HAQ-DI; - zmiana wg kwestionariusza SF-36, k EuroQol, WPAIQ, FACIT-F; - profil bezpieczeństwa
ORAL Standard (Strand 2016, van Vollenhoven 2012) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	- badanie wieloośrodkowe (115 placówek badawczych); - badanie dwuramienne, podwójnie zaślepienie; - badanie randomizowane, przeprowadzone z użyciem automatycznego, interaktywnego systemu głosowego, przydzielającego pacjentów do grup w stosunku 4:4:4:1:1, odpowiednio dla grupy: TOFA+MTX 5 mg, TOFA+MTX 10 mg, ADA+MTX, PLC/TOFA 5 mg, PLC/TOFA 10 mg	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 r.ż.; - reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR; - choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 poddanych badaniom) i co najmniej 6 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniom), OB > 28	<u>Pierwszorzędowy:</u> - ACR20 (vs PLC), - remisja wg DAS28(OB) - zmiana w porównaniu do wartości wyjściowych HAQ-DI <u>Pozostałe (wybrane):</u> Odsetek pacjentów z ACR20, ACR50, ACR70, zmiana w porównaniu do wartości wyjściowych DAS28(OB), SF-36, FACIT-F, MOS-Sleep - Profil bezpieczeństwa

	<p>- okres obserwacji 12 mc.;</p> <p>- hipoteza badawcza – <i>nie podano</i>;</p> <p>Grupa ADA+MTX – ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień;</p> <p>Grupa TOFA+MTX - TOFA w dawce 10 mg 2 razy dziennie;</p> <p>Grupa TOFA+MTX – TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie;</p> <p>Grupa PLC/TOFA – placebo + MTX przez 3 lub 6 miesięcy, a następnie TOFA+MTX w dawce 5 mg 2 razy dziennie;</p> <p>Grupa PLC/TOFA – placebo + MTX przez 3 lub 6 miesięcy, a następnie TOFA+MTX w dawce 10 mg 2 razy dziennie;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT/ skala Jadad IIA/5</p>	<p>mm/h lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr</p> <p>- status funkcjonalności wg kryteriów ACR 1991 na poziomie klas I-III;</p> <p>- niewystarczająca odpowiedź na MTX w stabilnej dawce 7,5-25 mg/tydz., stosowanej co najmniej przez 4 miesiące do chwili włączenia do badania; zdefiniowana jako obecność aktywności choroby resztkowej;</p> <p>- brak czynnego, utajonego lub niewłaściwie leczonego zakażenia Mycobacterium tuberculosis.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u></p> <p>- wcześniejsze stosowanie adalimumabu z jakiegokolwiek przyczyny;</p> <p>- przeciwwskazania do zastosowania adalimumabu;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa TOFA (10 mg) +MTX – 204</p> <p>Grupa TOFA (5 mg) +MTX – 204</p> <p>Grupa PLC/TOFA (10 mg) - 52</p> <p>Grupa PLC/TOFA (5 mg) - 56</p> <p>Grupa ADA+MTX – 204</p>	
<p>Fleischman 2012 (Fleischmann 2012 i Coombs 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>- badanie wielośrodkowe (63 placówek badawczych):</p> <p>- badanie wieloramienne, podwójnie zaślepienie;</p> <p>- badanie randomizowane, przydzielające pacjentów do grup w stosunku 1:1:1:1:1:1, odpowiednio dla grupy: TOFA BID w dawkach 1, 3, 5, 10, 15 mg, ADA 40 mg, PLC;</p> <p>- okres obserwacji 6 mc.;</p> <p>- hipoteza badawcza – superiority;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT/ skala Jadad IIA/3*</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek ≥ 18 lat;</p> <p>- reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987) od ≥ 6 miesięcy;</p> <p>- choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 poddanych badaniom) i co najmniej 6 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniom) w momencie skryningu i na wizycie początkowej oraz OB powyżej górnej granicy normy lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr;</p> <p>- niepowodzenie terapii co najmniej 1 lekiem modyfikującym przebieg choroby (toksyczność lub brak skuteczności) – konieczność przerwania takiej terapii z wyjątkiem stosowania leków przeciwmalarycznych w stabilnych dawkach;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u></p> <p>- przerwanie wcześniejszej terapii inhibitorami TNF (z powodu braku skuteczności lub AEs);</p> <p>- wcześniejsze leczenie adalimumabem;</p> <p><u>Liczba pacjentów (bez wartości dla grup TOFA 1, 3, 10, 15 mg):</u></p> <p>TOFA (5 mg) – 49</p> <p>PLC – 59</p> <p>ADA – 53;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- ACR20 (vs PLC)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>- ACR50, ACR70, HAQ-DI;</p> <p>- Odsetek chorych z remisją choroby wg DAS28(OB);</p> <p>- zmiana wskaźnika aktywności choroby DAS28(OB, CRP);</p> <p>- ocena aktywności choroby przez badacza/ pacjenta; ocena bólu;</p> <p>- zmiana liczby stawów bolesnych/wrażliwych;</p> <p>- zmiana liczby stawów obrzękniętych;</p> <p>Ocena jakości życia wg SF-36 – podskala PCS;</p> <p>Ocena jakości życia wg SF-36 – podskala MCS;</p>

*W badaniu Fleischman 2012 nie podano szczegółów procesu randomizacji;

Szczegółowy opis pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, znajduje się w rozdziałach: „1.5 Tofacytynib – terapia skojarzona z MTX”, „1.6 Tofacytynib w monoterapii”, „1.7 Tofacytynib w azjatyckiej populacji – faza wydłużona badań RCT”, „1.8 Skuteczność praktyczna tofacytynibu”, „Poszerzona analiza bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu” i „1.10 Tofacytynib vs leki biologiczne – porównanie pośrednie” AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych badań RCT dla tofacytynibu. Ocena została ona przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook.

Poniższa tabeli przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach ORAL Standard, ORAL Strategy i Fleischman 2012 (porównujących TOFA+/-MTX z ADA+/-MTX).

Tabela 14. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowanie	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
ORAL Standard	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ORAL Strategy	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Fleischman 2012	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niejasne	niskie

W badania Fleischman 2012, ryzyko błędu systematycznego było podwyższone w przypadku: procedury randomizacji, utajnienia kodu randomizacji i zaślepienia oceny wyników (nie podano szczegółów procesu randomizacji i zaślepienia oceny punktów końcowych) oraz raportowania (brak protokołu badania).

Ocena jakości badań RCT dla tofacytynibu porównanego z placebo oraz badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim znajduje się odpowiednio w rozdziale „1.5.1. Opis metodyki włączonych badań” i rozdziale „1.10.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim” AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie trzy próby kliniczne z randomizacją porównujące bezpośrednio tofacytynib z lekiem biologicznym (umożliwiające porównanie TOFA + MTX vs ADA + MTX [ORAL Standard], TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX [ORAL Strategy] oraz TOFA mono vs ADA mono [Fleischmann 2012]) – przez co, biorąc pod uwagę znaczną liczbę zdefiniowanych komparatorów obecnych w polskich warunkach w programie lekowym, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego; dodatkowo w próbie Fleischmann 2012 badacze nie założyli przeprowadzenia analizy porównawczej tofacytynibu z adalimumabem w monoterapii, przez co wyniki dla tego porównania przedstawiono w raporcie jedynie w sposób opisowy; z kolei w próbie ORAL Standard dla porównania tofacytynibu i adalimumabu autorzy odstąpili od formalnej oceny statystycznej i nie określili progu non-inferiority, co wytłumaczono niewystarczającymi danymi na temat skuteczności tofacytynibu w momencie przeprowadzania badania.
- Badania włączone do bezpośredniego porównania TOFA MONO vs PBO i TOFA + MTX vs PBO + MTX charakteryzowały się różnym okresem obserwacji i w większości z nich u pacjentów z grupy placebo nieodpowiadających na leczenie w ustalonym punkcie czasowym na leczenie zakładano zmianę interwencji na tofacytynib – dlatego też z badań tych do przeprowadzanych analiz wybierano okres obserwacji określony w definicji głównych punktów końcowych, a dla pozostałych końcowych przyjęto okres obserwacji przed zmianą terapii w grupie kontrolnej na leczenie w ramach tzw. rescue therapy lub po takiej zmianie, jeśli w publikacji za-znaczono, że została wykorzystana właściwa imputacja danych.
- Zgodnie z rejestracją tofacytynib stosowany jest w skojarzeniu z metotreksatem, lub gdy występują przeciwwskazania – w monoterapii. W jednym badaniu dla tofacytynibu ORAL Sync pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię klasycznymi DMARDs, niemniej skojarzenie z MTX dotyczyło 79,4% pacjentów stosujących TOFA.

- *Poszczególne włączone do niniejszego raportu próby kliniczne obejmowały bardzo zróżnicowany okres obserwacji, co obciąża wnioskowanie prowadzone w oparciu o wyniki metaanaliz, ponadto w niektórych próbach dozwolono zastosowanie leczenia biologicznego lub tofacytynibu w grupach kontrolnych w ramach tzw. terapii ratunkowej. W niniejszej analizie pośredniej przyjęto, że w pierwszej kolejności uwzględniano dane z okresu opisywanego w danej publikacji jako analiza główna, pod warunkiem, że autorzy uwzględnili w obliczeniach zmianę terapii w grupie kontrolnej (takie podejście zastosowano w większości publikacji, najczęściej traktując tych pacjentów jako nieodpowiadających na leczenie); w pozostałych przypadkach starano się ekstrahować dane z okresu przed dopuszczalną zmianą terapii w grupie kontrolnej.*

Ponieważ badania dla tofacytynibu charakteryzował okres obserwacji obejmujący porównanie z placebo wynoszący około 12-24 tygodni, w przypadku oceny bezpieczeństwa z pozostałych badań starano się w miarę możliwości wybierać dane z podobnego lub możliwie zbliżonego raportowanego okresu (jeśli raportowano kilka), natomiast w przypadku gdy dopuszczano zmianę terapii w grupie kontrolnej – z okresu przed zmianą. W pozostałych przypadkach przyjmowano taki okres oceny bezpieczeństwa, jaki raportowano w publikacji.

- *Głównym celem badania AUGUST II była ocena skuteczności klinicznej ataciceptu, zaś adalimumab wykorzystano jako niezaślepioną kontrolę, która odzwierciedlać miała najlepsze dostępne leczenie. Z tego powodu wyniki pochodzące z tego badania cechowały się mniejszą wiarygodnością. Podobna sytuacja dotyczy badania ESCAPE, w którym zasadniczym celem była ocena skuteczności leku AZD5672, natomiast etanercept stosowano w grupie kontrolnej bez zaślepienia.*
- *Protokoły dużej części prób klinicznych przewidywały możliwość wprowadzenia terapii ratunkowej (z ang. rescue treatment lub early escape) u chorych nie wykazujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie, co było przyczyną dużego odsetka chorych kończących przedwcześnie leczenie (chorzy przed otrzymaniem terapii ratunkowej byli uznawani za niewykazujących odpowiedzi i kończyli badanie). We wszystkich przypadkach wyższe odsetki chorych dotyczyły grup kontrolnych. Jednak nie we wszystkich badaniach podano informacje o odsetku chorych otrzymujących terapię ratunkową, niemniej najczęściej stosowano odpowiednie metody imputacji danych.*
- *Opisy metodyki poszczególnych badań rzadko przedstawiają szczegóły dotyczące procesu randomizacji, a w niektórych przypadkach w ogóle nie zastosowano zaślepienia.*
- *Większość (7/10) pierwotnych badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów leczonych w warunkach badań klinicznych (I-III fazy lub LTE); podobnie badania wtórne oceniające bezpieczeństwo opierały się na metaanalizie badań klinicznych (6/6); precyzyjna ocena zdarzeń niepożądanych specjalnej uwagi w rzeczywistej praktyce klinicznej jest aktualnie ograniczona do oceny ryzyka płuca i perforacji przewodu pokarmowego.*
- *W połączonej populacji programu badań klinicznych ekspozycja na tofacytynib (ok. 4 do 6 tys. pacjentów, do 19 tys. pacjentolat terapii) znacząco przewyższała ekspozycję na interwencje referencyjne (placebo – do ok. 110 pacjentów, adalimumab – ok. 250, metotreksat – ok. 180) – z tego względu w badaniach pierwotnych bazujących na łącznej populacji badań klinicznych, które zostały uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa, oszacowania zapadalności na oceniane AEs (incidence rates) są wysoce precyzyjne dla tofacytynibu ale znacznie mniej precyzyjne dla komparatorów (szerokie przedziały ufności); w konsekwencji wnioski porównawcze bazujące na wspomnianych badaniach powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.*
- *W okresie opracowywania analizy klinicznej dostępne były 3 badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (jedno badanie jednoramienne oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo (ogółem) oraz dwie porównawcze oceny ryzyka wybranych AEs); w rejestrach badań klinicznych zidentyfikowano 8 badań oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo tofacytynibu u chorych na RZS w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania postmarketingowe, IV fazy), których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane – większość z tych badań jest aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów; w związku z tym ocena stosunku korzyści do ryzyka tofacytynibu może w przyszłości podlegać modyfikacji, odpowiednio do wyników trwających badań”.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało określone u pacjentów powyżej 70 roku życia;
2. Okres obserwacji badań TOFA +/-MTX vs ADA +/-MTX (ORAL Strategy i ORAL Standard) był tożsamy z okresem leczenia w grupie pacjentów leczonych TOFA i ADA, natomiast w badaniu Fleischmann 2012 (TOFA vs ADA) okres obserwacji badania wynosił 12 mc natomiast okres leczenia ADA tylko 3 miesiące;
3. W większości badań porównujących TOFA +/-MTX vs PLC +/-MTX (ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, Kremer 2012, ORAL Standard) okres obserwacji badania wynosił 12 miesięcy, natomiast okres podawania PLC tylko 3 miesiące (po 3 miesiącach pacjenci, którzy nie uzyskali ACR20, przechodzili na leczenie TOFA, „early escape criteria” uniemożliwiały przeprowadzenie porównań w horyzoncie dłuższym niż 3 miesiące);
4. Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących że tofacytynib w monoterapii jest nie gorszy niż tofacytynib z metotreksatem, adalimumab w monoterapii albo adalimumab z metotreksatem (w badaniu ORAL Strategy nie nieosiągnięto non-inferiority dla porównania TOFA vs ADA+MTX oraz TOFA vs TOFA+MTX, w publikacji do badania Fleischmann 2012 nie przedstawiono wyników dla porównania TOFA vs ADA);

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Część danych wykorzystywanych do przeprowadzenia obliczeń w niniejszym raporcie została odczytana za pomocą programów komputerowych z wykresów zamieszczonych w publikacjach, co obarczone jest mniejszą dokładnością uzyskanych wyników niż przy wykorzystywaniu danych liczbowych zamieszczonych przez autorów w treści lub tabelach publikacji do po-szczególnych badań.
- Ponieważ w badaniu ORAL Scan zaznaczono, że imputacja NRI danych dotyczyła oceny ACR i odsetka chorych uzyskujących DAS28(OB) < 2,6, a dla większości pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyniki w 6. miesiącu obserwacji (czyli po włączeniu tofacytynibu w 3. miesiącu obserwacji u chorych z grupy kontrolnej nieodpowiadających na leczenie), wyników tych nie uwzględniono w przeprowadzonych metaanalizach, a jedynie podano informacyjnie.
- Porównanie pośrednie wykonane w raporcie z założenia wiąże się z mniejszą wiarygodnością wyników i ograniczeniami. Wykorzystany w obliczeniach model matematyczny (metaanaliza sieciowa – z ang. mixed treatment) jest wrażliwy na czynniki wpływające na skuteczność poszczególnych komparatorów (zarówno demograficzne: np. wiek chorych, jak również kliniczne: wyjściowa aktywność choroby, czas trwania). Z tego względu szczególnie istotny jest odpowiedni dobór badań, zwłaszcza ze względu na charakterystyki pacjentów. W ramach raportu analizowano zgodność kryteriów włączenia i charakterystyk wyjściowych populacji w poszczególnych badaniach z zapisami programu lekowego.
- Wyniki dotyczące zmiennych ciągłych autorzy wielu badań przedstawili w sposób niekompletny, brak było informacji o odchyleniach standardowych, a przez to niemożliwe było obliczenie różnic efektu pomiędzy grupami, ani wykonanie odpowiednich metaanaliz. Ponadto wiele wyników przedstawiono graficznie na wykresach, co wymuszało konieczność odczytywania danych przez autorów niniejszego raportu (wprowadzenie potencjalnego dodatkowego źródła błędu).
- Metodyka poszczególnych badań różniła się pod względem sposobu imputacji danych dla różnych punktów końcowych, powodując trudność lub wprost uniemożliwiając ustalenie liczebności grupy, dla której dokonano danego obliczenia”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Do porównania pośredniego/ metaanalizy sieciowej włączono badania różniące się:
 - wyjściową charakterystyką pacjentów włączonych do badań (od kilku % do 40% pacjentów leczonych inhibitorami TNF);
 - kryteriami włączenia do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim a kryteriami włączenia w wnioskowanym programie lekowym (tylko w jednym badaniu RED SEA kryterium włączenia do badania dotyczyło niepowodzenia ≥ 2 DMARDs, w większości badań kryterium włączenia definiowało wyjściową wartość DAS28

>5,1 tzn. dotyczyło pacjentów z dużą aktywności choroby, natomiast w dwóch badaniach Hobbs 2015 i ENCOURAGE było poniżej 5< w skali DAS28 a w 15 badaniach nie podano wartości DAS28);

- zróżnicowanym okresem obserwacji w badaniach, trwający od kilku miesięcy do kilku lat;

- oceną jakości badań w skali Jadad, w 33 badaniach punktacja wynosiła 5, w 20 badaniach 4 pkt, w 10 badaniach 3 pkt, natomiast w pozostałych 4 badaniach 2 pkt;

2. Tylko w badaniu ORAL Scan dokonano oceny progresji radiologicznej wg skali Sharp/van der Heijde.
3. Zmiana zarówno ogólnego wyniku skali SHS, jak i składowych oceniających erozję stawów oraz zwężenie przestrzeni stawowych była mniejsza u chorych leczonych tofacytynibem, w porównaniu do PLC, ale różnice w żadnym przypadku nie osiągnęły istotności statystycznej;
4. Według wytycznych EMA (Guidance on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis (draft guideline 2015)) lepszym pierwszorzędowym punktem końcowym byłaby niska aktywność choroby (LDA – low disease activity) niż użyty w większości badań ACR20/50 (np. jak w badaniu ORAL Strategy);
5. Brak wyników z badań porównawczych z zakresu skuteczności klinicznej w dłuższym horyzoncie czasowym w porównaniu do PLC (wyniki w 12 miesiącu tylko dla badań ORAL Strategy i ORAL Standard dla porównania TOFA +/-MTX vs ADA +/-MTX);
6. Istnieją istotne różnice pomiędzy kryteriami włączenia do badań klinicznych dla TOFA a kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, różnice zostały opisane w tabeli poniżej.

Tabela 15. Różnice pomiędzy kryteriami włączenia do badań klinicznych dla TOFA a kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego – „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M 06, M08)	Kryteria włączenia do badań randomizowanych dla TOFA	Uwagi
Pacjenci poddani leczeniu jednym lub dwoma inhibitorami TNF lub tocilizumabem lub rytuksymabem, u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie	niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie co najmniej jednym zatwierdzonym inhibitorem TNF, który był podawany zgodnie z zaleceniami (oceniona przez badacza)	<u>badanie ORAL Step</u> – wcześniejsze leczenie MTX: 100% TNFi: 100% (1 TNFi: 63,2%, 2 TNFi: 27,8%, ≥3 TNFi: 8,3%), INF: 42,1% non-TNFi: 15,8% RTX: 4,5%, TOC: 3,8% w grupie TOFA+MTX;
	niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej 1 niebiologicznym lub biologicznym DMARD w stabilnych dawkach przed wizytą wyjściową oraz kontynuowanie terapii ≥ 1 wyjściowym niebiologicznym DMARD w stabilnych dawkach w czasie badania	<u>badanie ORAL Sync</u> - Wcześniejsze leczenie DMARDs: 100% MTX: 86,7% TNFi: 7,3%, non-TNFi: 2,2% w grupie TOFA+csDMARDs;
	niewystarczająca odpowiedź lub przerwanie terapii z powodu AEs dotyczące metotreksatu, eta-nerceptu, infl ksimumabu lub adalimumabu	badanie Kremer 2009 - wcześniejsze leczenie MTX 93,4%w grupie TOFA;
	nieodpowiednia odpowiedź na co najmniej 1 niebiologiczny lub biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (z powodu braku skuteczności lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych) – konieczność przerwania takiej terapii z wyjątkiem stosowania stabilnych leków przeciwmalarycznych	<u>badanie ORAL Solo</u> – wcześniejsze leczenie: inhibitory TNF: 14,0%, inne leki biologiczne: 4,9%, MTX: 86,0%, csDMARDs inne niż MTX: 54,3% w grupie TOFA;
	nieodpowiednia odpowiedź na klasyczne lub biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (okres wypłukiwania tych leków określono na ≥ 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leków stosowanych w badaniu)	<u>badanie Tanaka 2015</u> – brak danych odnośnie wcześniejszego leczenia;
W pozostałych badaniach (<u>ORAL Scan, Kremer 2012, Tanaka 2011, ORAL Standard, ORAL Strategy, Fleischmann 2012</u>) nie było możliwości stosowania leczenia biologicznego przed włączeniem do badania.		

<p>Pacjenci u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/ lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii skojarzonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej)</p>	<p>W żadnym badaniu nie występowało kryterium niepowodzenia terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/ lekami immunosupresyjnymi, najczęściej kryteria włączenia do badań odnoszący się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nieskuteczności samego MTX („niewystarczająca odpowiedź na MTX”) – badania ORAL Scan, Kremer 2012, Tanaka 2011, ORAL Standard; MTX podawanego w stabilnej dawce – badania ORAL Strategy, ORAL Step; niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej 1 niebiologicznym lub biologicznym DMARD – badania Tanaka 2015, ORAL Solo, ORAL Sync; niepowodzenie terapii co najmniej 1 lekiem modyfikującym przebieg choroby – badanie Fleischmann 2012; zakończenie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby lub terapii immunomodulującej/immunosupresyjnej na co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leków – badanie Kremer 2009;
<p>Pacjenci z rozpoznaniem RZS z dużą aktywnością choroby</p>	<p>W żadnym badaniu nie było kryterium odnoszącego się do RZS z dużą aktywnością choroby. W dwóch badaniach (ORAL Strategy, ORAL Step) włączano pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią RZS. W większość badań kryterium definiowało: „reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987)” (ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015) a bo „reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987), diagnoza od ≥ 6 miesięcy” (Kremer 2012, Tanaka 2011, Fleischmann 2012).</p> <p>Zgodnie z zapisami programu lekowego obowiązującego w Polsce duża aktywność choroby definiowana jest jako wartość wskaźników: DAS28 >5,1 albo DAS >3,7 albo SDAI >26. Należy jednak podkreślić, że pomimo braku zapisu o rekrutacji pacjentów z RZS z dużą aktywnością choroby, to włączani pacjenci do badań mieli średnio wskaźnik DAS28 powyżej 6 (badania: ORAL Step – DAS28: 6,5 dla grupy TOFA+MTX; ORAL Scan – DAS28: 6,34 dla grupy TOFA+MTX; ORAL Sync – DAS28: 6,27 dla grupy TOFA+ csDMARDs; Kremer 2012 – DAS28: 6,1 dla grupy TOFA+MTX; Tanaka 2011 – DAS28: 6,0 dla grupy TOFA+MTX; ORAL Standard – DAS28: 6,6 dla grupy TOFA; ORAL Strategy – DAS28: 6,5 dla grupy TOFA; badanie Fleischmann 2012 – DAS28: 6,6 dla grupy TOFA; Kremer 2009 – brak danych; ORAL Solo – DAS28: 6,71 dla grupy TOFA; Tanaka 2015 – DAS28: 6,41 dla grupy TOFA)</p>
<p>Pacjenci z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Still’a u dorosłych) lub z RZS z wtórną amyloidozą lub z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń;</p>	<p>Wnioskodawca nieprzedstawił informacji o takiej subpopulacji pacjentów</p>

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dla Xeljanz (tofacitinib/TOFA) przedstawiono tylko dla dawki 5 mg, zgodnej z ChPL Xeljanz i opisem wnioskowanego programu lekowego.

TOFA+/-MTX vs PLC+/-MTX – porównanie bezpośrednie

Wyniki dla porównania TOFA+MTX vs PLC+MTX przedstawiono w formie skróconej, wyniki podano tylko dla punktów końcowych DAS28, DAS lub SDAI, na podstawie których w programie lekowym: „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dokonywana jest ocena skuteczności leczenia. Szczegółowe wyniki dla porównania TOF+MTX vs PLC+MTX w pozostałych punktach końcowych zostały przedstawione w rozdziale „1.5.4. Skuteczność kliniczna – TOFA + MTX vs PBO + MTX” AKL wnioskodawcy.

Wyniki dla porównania TOFA+MTX vs PLC+MTX przedstawiono na podstawie 6 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

TOFA+MTX vs PLC+MTX

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy wykazano:

- Znamienne większą poprawą wartości DAS28(OB): WMD = -1,14 (95% CI: -1,46; -0,82), $p < 0,0001$.
- Istotnie większą redukcją aktywności choroby na podstawie DAS28(CRP): WMD = -1,30 (95% CI: -1,92; -0,62), $p = 0,0002$.
- Istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby (definiowanej jako wynik DAS28 < 2,6 punktu) na podstawie DAS28(OB) jak i DAS28(CRP) odpowiednio korzyść względna wyniosła: RB = 3,81 (95% CI: 1,97; 7,37), NNT = 19 (95% CI: 14; 31), $p < 0,0001$ i RB = 3,84 (95% CI: 1,97; 7,48), NNT = 8 (95% CI: 5; 13), $p < 0,0001$.
- Wyższym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby (definiowanej jako wynik DAS28 $\leq 3,2$ punktu) – zarówno w ocenie z użyciem DAS28(OB), jak i DAS28(CRP), odpowiednio korzyść względna wyniosła RB = 2,86 (95% CI: 1,17; 7,00), NNT = 11 (95% CI: 6; 53), $p = 0,0216$ i RB = 3,44 (95% CI: 1,95; 6,06), NNT = 5 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$ (tylko na podstawie badania ORAL Step).
- Istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby (definiowanej jako wynik SDAI $\leq 3,3$ punktu) korzyść względna wyniosła RB = 17,14 (95% CI: 1,00; 293,68), NNT = 15 (95% CI: 9; 51), $p = 0,05$ (tylko na podstawie badania ORAL Step).

Dodatkowo w metaanalizie odnotowano istotnie statystyczne zmiany na korzyść terapii TOFA w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących PLC w przypadku następujących punktów końcowych: ACR20, ACR50, ACR70, ocena niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza HAQ-DI, ocena aktywności choroby w skali VAS według pacjenta/ badacza, redukcja liczby wrażliwych /bolesnych stawów, redukcja liczby obrzękniętych stawów, odsetek chorych uzyskujących poprawę HAQ-DI o $\geq 0,5$ punktu (wynik w badaniu ORAL Step), odsetek chorych uzyskujących poprawę HAQ-DI o $\geq 0,22$ punktu (istotna klinicznie poprawa), prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy (definiowanej jako zmiana o ≥ 5 pkt.) jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 (ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, bólu, ogólne postrzeganie zdrowia, funkcjonowanie psychiczne, witalności, funkcjonowanie społeczne, wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne, zdrowie psychiczne), prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy (definiowanej jako zmiana o $\geq 2,5$ pkt.) jakości życia wg kwestionariusza SF-36 dla podskali PCS (ocena funkcjonowania fizycznego) i MCS (ocena funkcjonowania psychicznego), redukcja bólu (ocena pacjenta w skali VAS), ocena jakości życia na podstawie zmian wyników skali SF-36 dla podskali PCS (ocena funkcjonowania fizycznego) i MCS (ocena funkcjonowania psychicznego), ocena jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 (funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne postrzeganie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne, zdrowie psychiczne), ocena nasilenia zmęczenia (skala FACIT-F), ocena jakości snu (skala MOS Sleep Scale), remisja choroby wg ACR-EULAR - definicji Boole'a (tylko badanie ORAL Step), odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR (tylko badanie Kremer 2012), ocena progresji erozji stawów według kryteriów mTSS (tylko badanie ORAL Step), uzyskanie braku progresji erozji stawów według kryteriów mTSS i ES (tylko badanie ORAL Step), uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR.

Wyniki dla porównania TOFA vs PLC przedstawiono w formie skróconej, wyniki podano tylko dla punktów końcowych DAS28, DAS lub SDAI, na podstawie których w programie lekowym: „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dokonywana jest ocena skuteczności leczenia. Szczegółowe wyniki dla porównania TOFA vs PLC w pozostałych punktach końcowych zostały przedstawione w rozdziale „1.6.4. Skuteczność kliniczna – TOFA mono vs placebo” AKL wnioskodawcy.

Wyniki dla porównania TOFA vs PLC przedstawiono na podstawie 4 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: Fleischman 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

TOFA vs PLC

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy wykazano:

- Istotnie większą redukcją wartości DAS28(OB) jak i DAS28(CRP) odpowiednio WMD = -1,49 (95% CI: -2,66; -0,33), $p = 0,0122$ i WMD = -1,01 (95% CI: -1,22; -0,79), $p < 0,0001$.
- Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby (definiowanej jako wynik DAS28 < 2,6 punktu) RB = 2,61 (95% CI: 1,23; 5,56), NNT = 18 (95% CI: 11; 67), $p = 0,0126$. Ocena remisji z użyciem DAS28(CRP) zastała przedstawiona tylko w badaniu ORAL Solo, prawdopodobieństwo

jej wystąpienia było istotnie wyższe w grupie TOFA: RR = 3,73 (95% CI: 1,64; 8,51), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), p = 0,0017.

- Znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby (definiowanej jako wynik DAS28 \leq 3,2 punktu) – na podstawie DAS28(OB): RB = 2,38 (95% CI: 1,02; 5,56), NNT = 14 (95% CI: 8; 76), p = 0,0461 oraz DAS28(CRP): RB = 4,23 (95% CI: 2,10; 8,52), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001 – ORAL Solo.

W metaanalizie odnotowano istotnie statystyczne zmiany na korzyść terapii TOFA w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących PLC w przypadku następujących punktów końcowych: ACR20, ACR50, ACR70, ocena niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza HAQ-DI, poprawa HAQ-DI o \geq 0,22/ 0,3 punktu (istotna klinicznie poprawa), ocena aktywności choroby w skali VAS według badacza i pacjenta, zmiana liczby bolących/wrażliwych stawów (TJC), zmiana liczby obrzękniętych stawów (SJC), ocena bólu (ocena pacjenta w skali VAS), prawdopodobieństwo uzyskania umiarkowanej i dobrej odpowiedzi na leczenie wg EULAR (na podstawie badania Kremer 2009), ocena jakości życia na podstawie zmian wyników skali SF-36 dla podskali PCS (ocena funkcjonowania fizycznego) i MCS (ocena funkcjonowania psychicznego), ocena jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 (funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne postrzeganie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie emocjonalne, zdrowie psychiczne), ocena zmęczenia na podstawie FACIT-F, prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy (definiowanej jako zmiana o \geq 2,5 pkt.) jakości życia wg kwestionariusza SF-36 dla podskali PCS (ocena funkcjonowania fizycznego), prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy (definiowanej jako zmiana o \geq 5 pkt.) jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 (ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból, ogólne postrzeganie zdrowia, owitalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne), zmniejszenie aktywności choroby w skali VAS według pacjenta (kwestionariusz PtGA-VAS, badanie ORAL Solo), zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych (kwestionariusz Pain – VAS, badanie ORAL Solo) oraz zmniejszenie nasilenia zmęczenia (kwestionariusz FACIT-F, badanie ORAL Solo).

Ponadto zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości snu na podstawie MOS (badanie ORAL Solo) oraz brak istotnej klinicznie poprawy jakości życia wg kwestionariusza SF-36 dla podskali MCS.

TOFA+/-MTX vs ADA+/-MTX – porównnie bezpośrednie

Wyniki dla porównania TOFA vs ADA wnioskodawca przedstawił na podstawie jednego badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Fleischman 2012).

Wnioskodawca powołując się na protokół badania Fleischman 2012 oraz przywołując małą liczebność grup dla obu leków, odstąpił od przeprowadzenia porównawczej oceny statystycznej TOFA i ADA, przedstawiając wyniki w sposób opisowy (AKL wnioskodawcy rozdział „1.6.5. Skuteczność kliniczna – TOFA mono vs ADA mono”).

W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawienia wyników dla porównania TOFA vs ADA.

Wyniki dla porównania TOFA+/-MTX vs ADA+MTX przedstawiono w formie skróconej, wyniki podano tylko dla punktów końcowych DAS28, DAS lub SDAI, na podstawie których w programie lekowym: „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dokonywana jest ocena skuteczności leczenia. Szczegółowe wyniki dla porównania TOFA+MTX vs ADA+MTX w pozostałych punktach końcowych zostały przedstawione w rozdziale „1.5.6. Skuteczność kliniczna – TOFA + MTX vs ADA + MTX” AKL wnioskodawcy.

Wyniki dla porównania TOFA+/-MTX vs ADA+MTX pochodzą z dwóch badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: ORAL Strategy i ORAL Standard.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla parametrów dotyczących oceny remisji choroby (definiowanej jako wynik w skali DAS28 i SDAI odpowiednio poniżej 2,6 punktu i 3,3 punktu) na podstawie wskaźnika DAS 28 (OB), DAS28(CRP) i SDAI po 6 i 12 miesiącach. Wyniki dla których osiągnięto IS różnicę zaznaczono pogrubieniem.

Tabela 16. Wyniki dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby na podstawie badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Okres obserwacji	TOFA+MTX		ADA+MTX		RB (95%CI)	RB (95%CI)
		N	n(%)	N	n(%)		
DAS28(OB) <2,6 pkt.							
ORAL Strategy	6 mies.	376	45 (12,0%)	386	48 (12,4%)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8439	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8438

ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)	6 mies.	177	11 (6,2%)	178	12 (6,7%)	0,92 (0,42; 2,03) p = 0,8402	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,8402
ORAL Strategy	12 mies.	376	55 (14,6%)	386	66 (17,1%)	0,86 (0,62; 1,19) p = 0,3517	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,3501
Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) po 6 mies. leczenia, na podstawie badania ORAL Strategy i ORAL Standard						0,95 (0,68; 1,35) p = 0,7893	-
DAS28(CRP) <2,6 pkt.							
ORAL Strategy	6 mies.	376	115 (30,6%)	386	108 (28,0%)	1,09 (0,88; 1,36) p = 0,4295	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4292
ORAL Strategy	12 mies.	376	114 (30,3%)	386	136 (35,2%)	0,86 (0,70; 1,06) p = 0,1498	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1479
SDAI ≤ 3,3 pkt.							
ORAL Strategy	6 mies.	376	50 (13,3%)	386	50 (13,0%)	1,03 (0,71; 1,48) p = 0,8880	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8880
ORAL Strategy	12 mies.	376	61 (16,2%)	386	62 (16,1%)	1,01 (0,73; 1,40) p = 0,9518	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9518

Odsetki pacjentów uzyskujących remisję po 6. lub 12. miesiącach leczenia wg kryteriów DAS28(OB), DAS28(CRP) i SDAI w grupach TOFA + MTX i ADA + MTX były porównywalne. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) po 6 mies. Leczenia, nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy grupami TOFA + MTX i ADA + MTX.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla parametrów dotyczących częstości uzyskiwania niskiej aktywności choroby (definiowanej jako wynik w skali DAS28 i SDAI odpowiednio poniżej 3,2 punkta i 11 punkta) na podstawie wskaźnika DAS 28 (OB), DAS28(CRP) i SDAI po 6 i 12 miesiącach. Wyniki dla których osiągnięto IS różnicę zaznaczono pogrubieniem.

Tabela 17. Wyniki dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX. Liczba i odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby (LDA), na podstawie badanie ORAL Strategy.

Badanie	Okres obserwacji	TOFA+MTX		ADA+MTX		RB (95%CI)	RB (95%CI)
		N	n(%)	N	n(%)		
SDAI ≤ 11 pkt.							
ORAL Strategy	6 mies.	376	187 (49,7%)	386	182 (47,2%)	1,05 (0,91; 1,22) p = 0,4756	0,03 (-0,05; 0,10) p = 0,4754
ORAL Strategy	12 mies.	376	187 (49,7%)	386	204 (52,8%)	0,94 (0,82; 1,08) p = 0,3901	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3894
DAS28 (OB) <3,2 pkt.							
ORAL Strategy	6 mies.	376	100 (26,6%)	386	106 (27,5%)	0,97 (0,77; 1,22) p = 0,7880	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7880
ORAL Strategy	12 mies.	376	102 (27,1%)	386	128 (33,2%)	0,82 (0,66; 1,02) p = 0,0710	-0,06 (-0,13; 0,00) p = 0,0689
DAS28 (CRP) <3,2 pkt.							
ORAL Strategy	6 mies.	376	174 (46,3%)	386	181 (46,9%)	0,99 (0,85; 1,15) p = 0,8650	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8650
ORAL Strategy	12 mies.	376	175 (46,5%)	386	201 (52,1%)	0,89 (0,77; 1,03) p = 0,1279	-0,06 (-0,13; 0,02) p = 0,1263

Odsetki pacjentów uzyskujących niską aktywność choroby po 6. lub 12. miesiącach leczenia wg kryteriów DAS28(OB), DAS28(CRP) i SDAI w grupach TOFA + MTX i ADA + MTX były porównywalne. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla parametrów dotyczących średniej zmiany aktywności choroby na podstawie wskaźnika DAS 28 (OB), DAS28(CRP) i SDAI po 3, 6 i 12 miesiącach. Wyniki dla których osiągnięto IS różnicę zaznaczono pogrubieniem.

Tabela 18. Wyniki dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX. Średnia zmiana aktywności choroby względem wartości wyjściowej (pkt) na podstawie badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Skala	Okres obserwacji	TOFA+MTX		ADA+MTX		MD (95%CI)
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
ORAL Strategy	SDAI	3 mies.	376	-24,24 (bd.)	386	-23,27 (bd.)	-0,97 (bd.)
		6 mies.	376	-26,56 (bd.)	386	-25,70 (bd.)	-0,86 (bd.)
		12 mies.	376	-28,49 (bd.)	386	-27,96 (bd.)	-0,54 (bd.)
ORAL Strategy	DAS28(OB)	3 mies.	376	-2,10 (bd.)	386	-2,10 (bd.)	0,00 (bd.)

		6 mies.	376	-2,41(bd.)	386	-2,41 (bd.)	0,00 (bd.)
		12 mies.	376	-2,71 (bd.)	386	-2,61 (bd.)	-0,10 (bd.)
ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)	DAS28(OB)	3 mies.	204	-1,90 (0,71)	204	-1,78 (0,86)	-0,12 (-0,27; 0,03) p = 0,1243
		6 mies.	204	-2,18 (bd.)	204	-2,07 (bd.)	-0,11 (bd.)
		12 mies.	204	-2,66 (bd.)	204	-2,52 (bd.)	-0,13 (bd.)
ORAL Strategy	DAS28(CRP)	3 mies.	376	-2,13 (bd.)	386	-2,13 (bd.)	0,00 (bd.)
		6 mies.	376	-2,52 (bd.)	386	-2,32 (bd.)	-0,19 (bd.)
		12 mies.	376	-2,62 (bd.)	386	-2,62 (bd.)	0,00 (bd.)

Zaobserwowano zmniejszenie średniej aktywności choroby względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych TOFA + MTX i ADA + MTX. Wartości średnich zmian w grupach TOFA + MTX i ADA + MTX były zbliżone. Nie przeprowadzono analizy statystycznej ze względu na brak danych dotyczących miar rozrzutu.

Dodatkowo dla porównania TOFA+MTX vs ADA+MTX przedstawiono wyniki dla klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg kwestionariusza SF-36 oraz innych wskaźników PROs na podstawie badania ORAL Standard.

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (zdefiniowane jako zmiana o $\geq 2,5$ pkt.) dla podskali PCS (ocena funkcjonowania fizycznego) i MCS (ocena funkcjonowania psychicznego), prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 (zdefiniowanej jako zmiana o ≥ 5 pkt.), zmniejszenie aktywności choroby wg pacjenta – wg PtGA (zmiana w skali VAS o 10 mm), zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych wg pacjenta (zmiana w skali VAS o 10 mm), zmniejszenie nasilenia zmęczenia (zmiana w skali FACIT-F o 4 pkt.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia wg kwestionariusza SF-36 na podstawie badania ORAL Standard.

Punkt końcowy (skala)	TOFA+MTX		ADA+MTX		RB (95%CI)	RB (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)		
Funkcjonowanie fizyczne (SF-36 PCS)	184	125 (67,9%)	187	124 (66,3%)	1,02 (0,89; 1,18) p = 0,7391	0,02 (-0,08; 0,11) p = 0,7390
- ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego	184	89 (48,4%)	188	83 (44,1%)	1,10 (0,88; 1,36) p = 0,4147	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4139
- wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne	185	87 (47,0%)	188	78 (41,5%)	1,13 (0,90; 1,42) p = 0,2825	0,06 (-0,05; 0,16) p = 0,2809
- ból	184	100 (54,3%)	188	100 (53,2%)	1,02 (0,85; 1,23) p = 0,8230	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8230
- ogólne postrzeganie zdrowia	185	69 (37,3%)	188	73 (38,8%)	0,96 (0,74; 1,24) p = 0,7606	-0,02 (-0,11; 0,08) p = 0,7605
Funkcjonowanie psychiczne (SF-36 MCS)	184	92 (50,0%)	187	97 (51,9%)	0,96 (0,79; 1,18) p = 0,7185	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,7184
- witalność	185	96 (51,9%)	188	102 (54,3%)	0,96 (0,79; 1,16) p = 0,6476	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,6474
- funkcjonowanie społeczne	185	108 (58,4%)	188	105 (55,9%)	1,05 (0,88; 1,25) p = 0,6220	0,03 (-0,08; 0,13) p = 0,6218
- wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne	185	75 (40,5%)	188	76 (40,4%)	1,00 (0,78; 1,28) p = 0,9819	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9819
- zdrowie psychiczne	185	81 (43,8%)	188	87 (46,3%)	0,95 (0,76; 1,18) p = 0,6287	-0,02 (-0,13; 0,08) p = 0,6284
Zmniejszenie aktywności choroby w ocenie pacjenta (PtGA - VAS 100 mm)	185	130 (70,3%)	188	121 (64,4%)	1,09 (0,95; 1,26) p = 0,2247	0,06 (-0,04; 0,15) p = 0,2228
Zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych (Pain - VAS 100 mm)	185	128 (69,2%)	188	121 (64,4%)	1,08 (0,93; 1,24) p = 0,3229	0,05 (-0,05; 0,14) p = 0,3216

Zmniejszenie nasilenia zmęczenia (FACIT-F)	184	103 (56,0%)	188	100 (53,2%)	1,05 (0,87; 1,27) p = 0,5895	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5892
---	-----	-------------	-----	-------------	------------------------------	-------------------------------

Odsetki pacjentów uzyskujących uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia wg kwestionariusza SF-36, zmniejszenia ogólnej aktywności choroby wg pacjenta (PtGA), bólu (Pain-VAS) lub zmęczenia (FACIT-F) w grupach TOFA + MTX i ADA + MTX były porównywalne. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Wyniki dla porównania TOFA vs ADA+MTX pochodzą z badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem ORAL Strategy. Szczegółowe wyniki dla porównania TOFA vs PLC+MTX w pozostałych punktach końcowych zostały przedstawione w rozdziale „1.5.7. Skuteczność kliniczna – TOFA mono vs ADA + MTX” AKL wnioskodawcy.

W poniższych dwóch tabelach przedstawiono wyniki dla parametrów dotyczących częstości uzyskiwania niskiej aktywności choroby (definiowanej jako wynik w skali DAS28 i SDAI odpowiednio poniżej 3,2 punkta i 11 punkta) oraz oceny remisji choroby (definiowanej jako wynik w skali DAS28 i SDAI odpowiednio poniżej 2,6 punkta i 3,3 punkta) na podstawie wskaźnika DAS 28 (OB), DAS28(CRP) i SDAI po 6 i 12 miesiącach. Wyniki dla których osiągnięto IS różnicę zaznaczono pogrubieniem.

Tabela 20. Wyniki dla porównania TOFA vs ADA + MTX. Liczba i odsetek chorych uzyskujących, niską aktywność choroby (LDA) na podstawie badanie ORAL Strategy.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TOFA		ADA+MTX		RB (95%CI)	RB (95%CI), NNH RB (95%CI)
		N	n(%)	N	n(%)		
Odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby (LDA) - Skala SDAI ≤ 11 pkt	6 mies.	384	167 (43,5%)	386	182 (47,2%)	0,92 (0,79; 1,08) p = 0,3081	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,3073
	12 mies.	384	169 (44,0%)	386	204 (52,8%)	0,83 (0,72; 0,96) p = 0,0147	-0,09 (-0,16; -0,02) NNH = 12 (7; 56) p = 0,0138
Odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby (LDA) – skala DAS28(OB) < 3,2 pkt	6 mies.	384	79 (20,6%)	386	106 (27,5%)	0,75 (0,58; 0,97) p = 0,0263	-0,07 (-0,13; -0,01) NNH = 15 (8; 115) p = 0,0248
	12 mies.	384	87 (22,7%)	386	128 (33,2%)	0,68 (0,54; 0,86) p = 0,0013	-0,11 (-0,17; -0,04) NNH = 10 (6; 24) p = 0,0011
Odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby (LDA) – skala DAS28(CRP) < 3,2 pkt	6 mies.	384	159 (41,4%)	386	181 (46,9%)	0,88 (0,75; 1,04) p = 0,1263	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1248
	12 mies.	384	157 (40,9%)	386	201 (52,1%)	0,79 (0,67; 0,92) p = 0,0020	-0,11 (-0,18; -0,04) NNH = 9 (6; 24) p = 0,0017

Odsetki pacjentów uzyskujących niską aktywność choroby po 6. lub 12. miesiącach leczenia wg kryteriów DAS28(OB), DAS28(CRP) i SDAI były niższe w grupie pacjentów otrzymujących TOFA porównaniu do pacjentów otrzymujących ADA + MTX. Porównanie proporcji pacjentów uzyskujących niską aktywność choroby wskazuje na niższą skuteczność TOFA w monoterapii niż w grupie ADA + MTX dla SDAI w 12. mies., DAS28(OB) w 6 i 12 mies. oraz DAS28(CRP) w 12 mies, wyniki były istotne statystycznie.

Tabela 21. Wyniki dla porównania TOFA vs ADA + MTX. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby na podstawie badanie ORAL Strategy.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TOFA		ADA+MTX		RB (95%CI)	RB (95%CI), NNH RB (95%CI)
		N	n(%)	N	n(%)		
Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby – skala SDAI ≤ 3,3 pkt	6 mies.	384	38 (9,9%)	386	50 (13,0%)	0,76 (0,51; 1,14) p = 0,1843	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1818
	12 mies.	384	53 (13,8%)	386	62 (16,1%)	0,86 (0,61; 1,21) p = 0,3797	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3787
Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby – skala DAS28(OB) < 2,6 pkt	6 mies.	384	40 (10,4%)	386	48 (12,4%)	0,84 (0,56; 1,24) p = 0,3796	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3784
	12 mies.	384	43 (11,2%)	386	66 (17,1%)	0,65 (0,46; 0,94) p = 0,0202	-0,06 (-0,11; -0,01) NNH = 17 (10; 101) p = 0,0184
Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby – skala DAS28(CRP) < 2,6 pkt	6 mies.	384	81 (21,1%)	386	108 (28,0%)	0,75 (0,59; 0,97) p = 0,0274	-0,07 (-0,13; -0,01) NNH = 15 (8; 121) p = 0,0259
	12 mies.	384	92 (24,0%)	386	136 (35,2%)	0,68 (0,54; 0,85) p = 0,0007	-0,11 (-0,18; -0,05) NNH = 9 (6; 21) p = 0,0006

Odsetki pacjentów uzyskujących remisję choroby po 6. lub 12. miesiącach leczenia wg kryteriów DAS28(OB), DAS28(CRP) i SDAI były niższe w grupie pacjentów otrzymujących TOFA porównaniu do pacjentów

otrzymujących ADA + MTX. Porównanie proporcji pacjentów uzyskujących niską aktywność choroby wskazuje na niższą skuteczność TOFA w monoterapii niż w grupie ADA + MTX dla DAS28(OB) w 12 mies. oraz DAS28(CRP) w 6 i 12 mies, wyniki były istotne statystycznie.

Dodatkowo dla porównania TOFA vs ADA+MTX przedstawiono wyniki dla odsetka chorych uzyskujących poprawę w skali HAQ-DI na podstawie badania ORAL Strategy.

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w skali HAD-DI (zdefiniowane jako poprawa o $\geq 0,22$ pkt) w 6 i 12 miesiącu było zbliżone w grupie TOFA i ADA+MTX (RD=-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7212 i RD= -0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7233 odpowiednio dla obserwacji w 6 i 12 miesiącu).

TOFA +/-MTX vs leki biologiczne (ADA, CER, ETN, INF, GOL, RTX, TOC) +/-DMARDs – porównanie pośrednie i metaanaliza sieciowa

Wyniki dla porównania pośredniego TOFA+/-MTX vs leki biologiczne +/-DMARDs przedstawiono w formie skróconej, wyniki podano tylko dla punktów końcowych DAS28, DAS lub SDAI, na podstawie których w programie lekowym: „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dokonywana jest ocena skuteczności leczenia. Szczegółowe wyniki dla porównania TOF+/-MTX vs leki biologiczne +/- DMARDs w pozostałych punktach końcowych zostały przedstawione w rozdziale „1.10.5. Wyniki porównania pośredniego” AKL wnioskodawcy.

Wyniki dla porównania pośredniego TOFA+/-MTX vs leki biologiczne (ADA, CER, ETN, INF, GOL, RTX, TOC) +/- DMARDs pochodzą z 65 oraz 4 badań z randomizacją odpowiednio w populacji pacjentów po niepowodzeniu klasycznych DMARDs i w populacji pacjentów po niepowodzeniu leków biologicznych.

Zgodnie z zapisami programu lekowego, leki biologiczne (ADA, CER, ETN, INF, GOL, RTX, TOC) powinny być stosowane w skojarzeniu z MTX, w przypadku przeciwwskazań do zastosowania metotreksatu dopuszczana jest również monoterapia ADA, CER, ETN i INF.

Wyniki dla których osiągnięto IS różnicę zaznaczono pogrubieniem.

TOFA+/-MTX vs leki biologiczne (ADA, CER, ETN, INF, GOL, RTX, TOC) +/-DMARDs w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu DMARDs

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego i metaanalizy sieciowej wykazano, że TOFA+MTX w porównaniu z leczeniem biologicznym odznacza się:

- Brakiem istotnych różnic w średniej zmianie wyniku DAS28(OB) wobec ADA, ETN, GOL (+ csDMARDs);
- Brakiem istotnych różnic w średniej zmianie wyniku DAS28(CRP) wobec GOL + csDMARDs;
- Istotnie mniejszą szansą uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) wobec TOC + csDMARDs, **OR = 0,24 (95%CI: 0,07; 0,88)** oraz brakiem istotnych różnic wobec ADA, CER, ETN, INF, GOL (+ csDMARDs) i wobec ADA, ETN, TOC (w monoterapii);
- Istotnie większą szansą uzyskania remisji choroby wg DAS28(CRP) wobec ETN + csDMARDs, **OR = 2,68 (95%CI: 1,02; 6,99)** oraz brakiem istotnych różnic wobec ADA i GOL (+ csDMARDs);

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego i metaanalizy sieciowej wykazano, że TOFA w monoterapii w porównaniu z leczeniem biologicznym odznacza się:

- Brakiem istotnych różnic w szansie uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) wobec ADA, CER, ETN, INF, GOL, TOC (+ csDMARDs) oraz wobec ADA, ETN, TOC (w monoterapii);

TOFA+/-MTX vs leki biologiczne +/-DMARDs w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu bDMARDs

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego i metaanalizy sieciowej wykazano, że TOFA+MTX w porównaniu z leczeniem biologicznym odznacza się:

- Porównywalną skutecznością do CER, TOC, RTX (+ csDMARDs) w zakresie częstości uzyskiwania remisji choroby wg DAS28(OB);

Wyniki analizy skuteczności – skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczna na podstawie danych SMPT

Pismem z dnia 30.04.2018 r. NFZ przekazał dane dotyczące skuteczności praktycznej pochodzące z bazy danych SMPT w zakresie programów lekowych dotyczących leczenia chorób reumatologicznych.

Odstąpiono od przedstawienia danych dotyczących skuteczności praktycznej ze względu na informacje przekazane przez NFZ w zakresie wiarygodności danych zawartych w SMPT: „Z uwagi na liczne zmiany w opisie programów lekowych, na wniosek Ministerstwa Zdrowia oraz Konsultanta Krajowego do spraw reumatologii w systemie, wyłączono możliwość rejestrowania danych dotyczących przebiegu terapii. Obecnie system jest modyfikowany i zawiera jedynie szczytkowe dane, dotyczące kwalifikacji pacjentów do terapii”.

Skuteczność praktyczna na podstawie AKL wnioskodawcy

Wyniki dla skuteczności praktycznej TOFA przedstawiono w formie skróconej, wyniki podano tylko dla punktów końcowych DAS28, DAS lub SDAI, na podstawie których w programie lekowym: „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dokonywana jest ocena skuteczności leczenia. Szczegółowe wyniki dla porównania TOFA w pozostałych punktach końcowych zostały przedstawione w rozdziale „1.8.3. Wyniki skuteczności praktycznej” AKL wnioskodawcy.

Ocenę skuteczności praktycznej przeprowadzono na podstawie przeprowadzonego w pojedynczej kohorcie pacjentów (N = 70) w Japonii badania Iwamoto 2017. Wszyscy pacjenci byli leczeni tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy dziennie przez 24 tygodnie. Skuteczność leczenia oceniano poprzez porównanie wartości końcowych z poziomem wyjściowym (ocena pretest-posttest). Do badania Iwamoto 2017 włączano pacjentów z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR/EULAR 2010, wcześniej leczonych (68,4% pacjentów otrzymywała przed rozpoczęciem badania DMARDs). Średnia ocena nasilenia objawów w skali DAS28(OB) w kohorcie odpowiadała umiarkowanej (3,2 – 5,1 pkt) aktywności choroby. Większość pacjentów (67/70) charakteryzowała się: opornością na leczenie metotreksatem w dawce > 8 mg prowadzone przez ≥ 3 miesiące. U 3 pozostałych pacjentów nie stosowano uprzednio metotreksatu, ale wykazali oni oporność na leczenie konwencjonalne, w tym biologiczne DMARDs. Leki biologiczne stosowało przed włączeniem do badania ok. 70% pacjentów.

Tabela 22. Skuteczność praktyczna tofacytynibu - wyniki dla zmiennych ciągłych w okresie obserwacji 24 tygodnie (Iwamoto 2017).

Punkt końcowy	Populacja	N	Wartość wyjściowa [pkt]	Wartość końcowa [pkt]	Średnia zmiana [^] ; p różnicy
Aktywność choroby wg DAS28(OB), średnia (SD)	ITT	70	5,04 (1,33)	3,53 (1,17)	-1,51*; p < 0,0001
	MTX+	48	5,04 (1,31)	3,39 (1,15)	-1,73; p < 0,0001
	MTX-	22	5,02 (1,41)	3,84 (1,35)	-1,18; p < 0,05
	po TOC	24	4,33 (1,10)	3,32 (0,98)	-1,01*; p < 0,05
	nie po TOC	46	bd.†	bd.†	p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;[^] jeżeli podano; † brak danych liczbowych (wyniki przedstawiono wyłącznie na wykresie).

Po 24 tygodniach leczenia tofacytynibem odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej aktywności choroby w skali DAS28(OB) w całej leczonej grupie pacjentów względem wartości wyjściowej; 3,53 (SD: 1,17) vs 5,04 (SD: 1,33), p < 0,0001. Redukcja aktywności RZS w skali DAS28(OB) była istotna statystycznie zarówno u chorych jednocześnie leczonych, jak i nieleczonych metotreksatem oraz zarówno u chorych leczonych tofacytynibem po uprzednim niepowodzeniu terapii tocilizumabem, jak i u nieleczonych wcześniej tocilizumabem.

Tabela 23. Skuteczność praktyczna tofacytynibu - wyniki dla zmiennych dychotomicznych (Iwamoto 2017).

Punkt końcowy	Populacja	N	Wartość wyjściowa n(%) [pkt]	Wartość końcowa n(%) [pkt]	Zmiana (p różnicy)
Odsetek pacjentów, u których doszło do remisji objawów choroby					
DAS28(OB)	ITT	70	0 (0)	15* (21,4)	p < 0,05
	MTX-	22	0 (0)	5* (22,7)	bd.
	po TOC	24	0 (0)	6* (25,0)	bd.
SDAI	ITT	70	0 (0)	18* (26,1)	p < 0,05
Odsetek pacjentów z aktywnością choroby ≤ LDA (LDA lub remisja)					
DAS28(OB)	ITT	70	4* (5,7)	28* (40,0)	p < 0,05
SDAI	ITT	70	11* (15,9)	49* (69,6)	p < 0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W okresie obserwacji 24 tygodni remisja objawów RZS została uzyskana u 21,4% i 26,1% pacjentów leczonych tofacytynibem, odpowiednio w skalach DAS28(OB) i SDAI. Różnice względem wartości wyjściowej były istotne statystycznie (p < 0,05). Remisję objawów na zbliżonym poziomie odnotowano także w subpopulacjach

obciążonych gorszym rokowaniem, tj. nie otrzymujących jednoczesnego leczenia metotreksatem (22,7%) lub po nieskutecznym leczeniu tocilizumabem (25,0%), brak informacji o istotności statystycznej.

Leczenie tofacytynibem doprowadziło do istotnego statystycznie wzrostu względem wartości wyjściowych proporcji chorych, u których po 24 tyg. terapii aktywność choroby nie wykroczyła poza niską (LDA lub remisja). Poprawa była istotna statystycznie ($p < 0,05$) odpowiednio dla skali DAS28(OB) i SDAI.

Wyniki przeprowadzonej przez autorów badania analizy wieloczynnikowej wykazały, że jedynym istotnym czynnikiem niezależnie wpływającym w analizowanej populacji chorych na skuteczność tofacytynibu była liczba wcześniej stosowanych leków biologicznych. Wyższa liczba wcześniej stosowanych, biologicznych DMARDs związana była z mniejszą istotnie statystycznie szansą uzyskania niskiej aktywności choroby.

4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX

- Zdarzenia niepożądane ogółem

Tabela 24. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	226 (58,9%)	386	253 (65,5%)	0,90 (0,80; 1,00) p = 0,0563	-0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0550
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	231 (61,4%)	386	253 (65,5%)	0,94 (0,84; 1,04) p = 0,2398	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2386

W 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień był na podobnym poziomie we wszystkich ocenianych grupach: od 58,9% w przypadku monoterapii TOFA, do 65,5% w grupie ADA + MTX. Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, bez względu na stopień wyniosło odpowiednio 0,90 (95% CI: 0,80; 1,00), $p = 0,0653$ dla porównania TOFA vs ADA + MTX oraz 0,94 (95% CI: 0,84; 1,04), $p = 0,2386$ w przypadku porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

- Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z TEAEs; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	106 (52,0%)	204	105 (51,5%)	1,01 (0,84; 1,22) p = 0,9211	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9211

W 3-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów z TEAEs był na podobnym poziomie w ocenianych grupach (ok 52%). Ryzyko względne wystąpienia TEAEs wyniosło 1,01 (95% CI: 0,84; 1,22), $p = 0,9211$.

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	101 (26,3%)	386	133 (34,5%)	0,76 (0,61; 0,95) p = 0,0146	-0,08 (-0,15; -0,02) NNH = 13 (7; 60) p = 0,0135
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	111 (29,5%)	386	133 (34,5%)	0,86 (0,70; 1,06) p = 0,1455	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1436

W 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem wyniósł 26,3% w przypadku terapii z udziałem TOFA bez MTX, 29,5% dla terapii skojarzonej TOFA

+ MTX, i był wyższy dla leczenia ADA + MTX (34,5%). Ryzyko względne wystąpienia tego punktu końcowego wyniosło 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95), $p = 0,0146$, NNH = 13 (95% CI: 7; 60) dla porównania TOFA vs ADA + MTX i było znamienne statystycznie wyższe w przypadku zastosowania adalimumabu. Natomiast gdy porównano TOFA i ADA, oba leki w skojarzeniu z metotreksatem, różnica w częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem okazała się nieistotna statystycznie: RR = 0,86 (95% CI: 0,70; 1,06), $p = 0,1455$, choć liczbowo większą częstość tych zdarzeń odnotowano w grupie adalimumabu.

- **Ciężkie zdarzenia niepożądane**

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	12 (5,9%)	204	5 (2,5%)	2,40 (0,86; 6,69) $p = 0,0941$	0,03 (0,00; 0,07) $p = 0,0817$
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	35 (9,1%)	386	24 (6,2%)	1,47 (0,89; 2,42) $p = 0,1337$	0,03 (-0,01; 0,07) $p = 0,1304$
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	27 (7,2%)	386	24 (6,2%)	1,15 (0,68; 1,96) $p = 0,5951$	0,01 (-0,03; 0,05) $p = 0,5950$

Odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi wynosił od 2,5% w przypadku ADA + MTX w badaniu *ORAL Standard* do 9,1% w grupie TOFA w monoterapii w *ORAL Strategy*. Ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosło w 3-miesięcznym okresie obserwacji 2,40 (95% CI: 0,86; 6,69), $p = 0,0941$ dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX w *ORAL Standard*. Natomiast w 12-miesięcznym okresie obserwacji w badaniu *ORAL Strategy*, ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosło odpowiednio 1,47 (95% CI: 0,89; 2,42), $p = 0,1337$ dla porównania TOFA vs ADA + MTX oraz 1,15 (95% CI: 0,68; 1,96), $p = 0,5951$ w przypadku porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

W metaanalizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 1,37 (95% CI: 0,86; 2,19), $p = 0,1841$.

- **Zakończenie leczenia z powodu AEs**

Tabela 28. Liczba i odsetek chorych przerywających leczenie przedwcześnie z powodu AEs; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	14 (6,9%)	204	10 (4,9%)	1,40 (0,64; 3,08) $p = 0,4026$	0,02 (-0,03; 0,07) $p = 0,3996$
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	23 (6%)	386	37 (10%)	0,62 (0,38; 1,03) $p = 0,0658$	-0,04 (-0,07; 0,00) $p = 0,0620$
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	26 (7%)	386	37 (10%)	0,72 (0,45; 1,17) $p = 0,1833$	-0,03 (-0,07; 0,01) $p = 0,1794$

Częstość przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs nie przekroczyła 10% w żadnej z grup obu badań. Dla każdego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W metaanalizie wyników badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,87 (95% CI: 0,58; 1,30), $p = 0,4920$.

- **Poważne zdarzenia niepożądane**

Tabela 29. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	24 (6%)	386	23 (6%)	1,05 (0,60; 1,83) $p = 0,8659$	0,00 (-0,03; 0,04) $p = 0,8659$
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	17 (5%)	386	23 (6%)	0,76 (0,41; 1,40) $p = 0,3756$	-0,01 (-0,05; 0,02) $p = 0,3727$

Poważne AEs wystąpiły u kilku procent chorych w każdej z grup (5-6%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla żadnego z porównań.

- **Zgony**

Tabela 30. Liczba i odsetek zgonów; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	1	204	1	1,00 (0,06; 15,88) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	2 (1%)	386	0 (0%)	5,03 (0,24; 104,35) p = 0,2968	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2452
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	0 (0%)	386	0 (0%)	NS	NS

W badaniu *ORAL Standard* odnotowano 2 zgony, po jednym w każdej z grup. Pacjent z grupy TOFA + MTX zmarł 14 dni po ukończeniu leczenia w wyniku zespołu septycznego (uznany za możliwie związany z leczeniem, ang. *possibly related*), a chory z grupy ADA + MTX zmarł w wyniku zatrzymania krążenia (nie uznany za związany z leczeniem).

W badaniu *ORAL Strategy* odnotowano 2 zgony – obydwu w grupie tofacytynibu w monoterapii, jeden w wyniku urosepsy, drugi – z powodu szoku septycznego i zatrzymania krążenia u pacjenta z potwierdzonym zakażeniem H1N1.

Dla żadnego z porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

- **Ciężkie zakażenia**

Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zakażeniami; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	3 (1,5%)	204	0 (0%)	7,00 (0,36; 134,66) p = 0,1971	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1288
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	6 (2%)	386	6 (2%)	1,01 (0,33; 3,09) p = 0,9928	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9928
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	10 (3%)	386	6 (2%)	1,71 (0,63; 4,66) p = 0,2935	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2887

W badaniu *ORAL Standard* stwierdzono 3 przypadki ciężkich zakażeń, wszystkie w grupie TOFA + MTX. W badaniu *ORAL Strategy* poważne zakażenia wystąpiły u nie więcej niż 10 chorych ($\leq 3\%$) w poszczególnych grupach. Wykonane porównania nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości takich AEs pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza częstości występowania ciężkich zakażeń występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zakażeń u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 2,12 (95% CI: 0,84; 5,38), p = 0,1119. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,3699).

- **Zakażenia górnych dróg oddechowych**

Tabela 32. Liczba i odsetek chorych z zakażeniami górnych dróg oddechowych, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	9 (4,4%)	204	7 (3,4%)	1,29 (0,49; 3,39) p = 0,6110	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6099
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	25 (7%)	386	29 (8%)	0,87 (0,52; 1,45) p = 0,5864	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5858

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI) p = 0,2552	RD (95% CI) p = 0,2538
	N	n (%)	N	n (%)		
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	37 (10%)	386	29 (8%)		

Częstość zakażeń górnych dróg oddechowych nie przekroczyła 10% w żadnej z grup obu badań. Dla każdego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Przeprowadzono metaanalizę częstości zakażeń górnych dróg oddechowych występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX, która wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 1,31 (95% CI: 0,86; 1,98), p = 0,2132.

- **Podwyższenie aktywności ALT**

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych z podwyższeniem aktywności ALT, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI) p = 0,3396	RD (95% CI) p = 0,3143
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	3 (1,5%)	204	1 (0,5%)		
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	8 (2%)	386	26 (7%)	0,31 (0,14; 0,67) p = 0,0032	-0,05 (-0,08; -0,02) NNH = 22 (14; 57) p = 0,0015
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	23 (6%)	386	26 (7%)	0,91 (0,53; 1,56) p = 0,7279	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7276

Podwyższenie aktywności ALT raportowano u kilku procent (nie więcej niż 7%) chorych w każdej z grup, przy czym częstość była liczbowo większa u pacjentów z terapią skojarzoną z MTX. W badaniu ORAL Strategy podwyższenie aktywności ALT występowało istotnie statystycznie częściej w grupie ADA + MTX niż w grupie TOFA.

Przeprowadzono metaanalizę częstości występowania podwyższenia aktywności ALT występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX, która wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia podwyższenia aktywności ALT u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,99 (95% CI: 0,59; 1,66), p = 0,9597.

- **Zapalenie nosa i gardła**

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych z zapaleniem nosa i gardła, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI) p = 0,7927	RD (95% CI) p = 0,7925
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	8 (3,9%)	204	7 (3,4%)		
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	22 (6%)	386	18 (5%)	1,23 (0,67; 2,25) p = 0,5060	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5051
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	16 (4%)	386	18 (5%)	0,91 (0,47; 1,76) p = 0,7852	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7850

Częstość zapalenia nosa i gardła nie przekroczyła 6% w żadnej z grup obu badań. Dla żadnego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Przeprowadzono metaanalizę częstości zapalenia nosa i gardła występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX, która wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zapalenia nosa i gardła u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,98 (95% CI: 0,56; 1,69), p = 0,9356.

• **Zakażenie dróg moczowych**

Tabela 35. Liczba i odsetek chorych z zakażeniem dróg moczowych, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	5 (2,5%)	204	7 (3,4%)	0,71 (0,23; 2,21) p = 0,5599	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5577
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	11 (3%)	386	16 (4%)	0,69 (0,32; 1,47) p = 0,3372	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3336
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	15 (4%)	386	16 (4%)	0,96 (0,48; 1,92) p = 0,9134	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9134

Częstość występowania zakażeń dróg moczowych nie przekroczyła 4% w żadnej z grup obu badań. Dla każdego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Przeprowadzono metaanalizę częstości zakażeń dróg moczowych występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX, która wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zakażenia dróg moczowych u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,89 (95% CI: 0,49; 1,60), p = 0,6871.

• **Nudności**

Tabela 36. Liczba i odsetek chorych z nudnościami, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	3 (1,5%)	204	3 (1,5%)	1,00 (0,20; 4,90) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	11 (3%)	386	16 (4%)	0,69 (0,32; 1,47) p = 0,3372	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3336
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	13 (4%)	386	16 (4%)	0,83 (0,41; 1,71) p = 0,6205	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6194

Częstość występowania zakażeń dróg moczowych nie przekroczyła 4% w żadnej z grup obu badań. Dla każdego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Przeprowadzono metaanalizę częstości występowania nudności występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX, która wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia podwyższenia aktywności ALT u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,86 (95% CI: 0,45; 1,65), p = 0,6527.

• **Pozostałe AEs (badanie ORAL Standard)**

Tabela 37. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs raportowanymi tylko w badaniu ORAL Standard; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Standard

AEs	TOFA + MTX		ADA + MTX		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
Ból głowy	204	8 (3,9%)	204	5 (2,5%)	1,60 (0,53; 4,81) p = 0,4025	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,3973
Ból górnej części brzucha	204	4 (2,0%)	204	3 (1,5%)	1,33 (0,30; 5,88) p = 0,7040	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7030
Niestrawność	204	4 (2,0%)	204	3 (1,5%)	1,33 (0,30; 5,88) p = 0,7040	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7030
Zapalenie oskrzeli	204	2 (1,0%)	204	4 (2,0%)	0,50 (0,09; 2,70) p = 0,4204	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4104
Nadciśnienie tętnicze	204	2 (1,0%)	204	0 (0%)	5,00 (0,24; 103,51) p = 0,2979	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2434
Biegunka	204	5 (2,5%)	204	2 (1,0%)	2,50 (0,49; 12,74) p = 0,2701	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2520
Wysypka	204	1 (0,5%)	204	4 (2,0%)	0,25 (0,03; 2,22) p = 0,2132	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,1761
Kaszel	204	0 (0%)	204	4 (2,0%)	0,11 (0,01; 2,05) p = 0,1396	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0694

AEs	TOFA + MTX		ADA + MTX		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Ból stawów	204	2 (1,0%)	204	4 (2,0%)	0,50 (0,09; 2,70) p = 0,4204	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4104
Pogorszenie RZS	204	4 (2,0%)	204	1 (0,5%)	4,00 (0,45; 35,48) p = 0,2132	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1761
Podwyższenie aktywności fosfatazy kreatyninowej we krwi	204	1 (0,5%)	204	1 (0,5%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Wymioty	204	4 (2,0%)	204	0 (0%)	9,00 (0,49; 166,09) p = 0,1396	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0694
Grypa	204	0 (0%)	204	2 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2979	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2434
Zapalenie gardła	204	2 (1,0%)	204	0 (0%)	5,00 (0,24; 103,51) p = 0,2979	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2434
Zwiększenie masy ciała	204	2 (1,0%)	204	2 (1,0%)	1,00 (0,14; 7,03) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Ból pleców	204	3 (1,5%)	204	1 (0,5%)	3,00 (0,31; 28,60) p = 0,3396	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3143
Dysfonia	204	1 (0,5%)	204	0 (0%)	3,00 (0,12; 73,21) p = 0,5003	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4760
Zwiększenie aktywności AST	204	2 (1,0%)	204	0 (0%)	5,00 (0,24; 103,51) p = 0,2979	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2434
Zwiększenie aktywności GGTP	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Zapalenie ścięgna	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Duszność wysiłkowa	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Rzężenia	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS

Opisywane zdarzenia niepożądane nie przekroczyły 4% w żadnej z grup. Najczęstszym AE był ból głowy, odnotowany u 3,9% chorych z grupy TOFA + MTX i 2,5% chorych z grupy ADA + MTX. Nie wykazano również żadnych istotnych statystycznie różnic w ich częstości pomiędzy grupami.

- AEs specjalnego znaczenia

Tabela 38. Liczba i odsetek chorych z AEs specjalnego znaczenia; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard

AEs	Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące							
Pólpasiec	ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Okres obserwacji: 12 miesięcy							
Pólpasiec (ciężki i nieciężki)	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	4 (1%)	386	6 (2%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5326	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5295
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	8 (2%)	386	6 (2%)	1,37 (0,48; 3,91) p = 0,5575	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5565
Pólpasiec (ciężki i nieciężki) u szczepionych chorych	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	69	1 (1%)	72	0 (0%)	3,13 (0,13; 75,52) p = 0,4826	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4646
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	75	2 (3%)	72	0 (0%)	4,80 (0,23; 98,35) p = 0,3084	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2385
Zakażenia oportunistyczne (z wyj. pólpasca)	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	2 (1%)	386	2 (1%)	1,01 (0,14; 7,10) p = 0,9958	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9958
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	1 (<1%)	386	2 (1%)	0,51 (0,05; 5,64) p = 0,5854	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5767
Gruźlica	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	0 (0%)	386	0 (0%)	NS	NS
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	2 (1%)	386	0 (0%)	5,13 (0,25; 106,56) p = 0,2905	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2436
MACE (nieprowadzące do zgonu)	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	0 (0%)	386	2 (1%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2999	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2461
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	0 (0%)	386	2 (1%)	0,21 (0,01; 4,26) p = 0,3063	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2478
Nowotwory (z wyj.)	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	1 (<1%)	386	0 (0%)	3,02 (0,12; 73,79) p = 0,4987	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4771

nieczerniakowemu raka skóry)	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	0 (0%)	386	0 (0%)	NS	NS
Nieczerniakowemu raka skóry	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	2 (1%)	386	1 (<1%)	2,01 (0,18; 22,08) p = 0,5679	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5602
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	0 (0%)	386	1 (<1%)	0,34 (0,01; 8,37) p = 0,5109	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4806

W badaniu *ORAL Standard* podano, że nie stwierdzono żadnego przypadku półpaśca. Z kolei w *ORAL Strategy* częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego nie przekroczyła 2%. Ogółem poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego znaczenia wystąpiły u nie więcej niż 2% pacjentów w poszczególnych grupach. Oprócz półpaśca, odnotowano również pojedyncze przypadki zakażenia oportunistycznego, gruźlicy, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACEs), nowotworów, w tym nieczerniakowego raka skóry. Dla żadnego z raportowanych AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

- Ocena parametrów laboratoryjnych

Tabela 39. Ocena parametrów laboratoryjnych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie *ORAL Standard*

AEs	TOFA + MTX		ADA + MTX		Ocena istotności statystycznej RR/RD/MD (95% CI)	
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące – Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej						
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	
Liczba neutrofilii [$10^3/mm^3$]	204	-0,72 (0,12)	204	-1,25 (0,12)	MD = 0,53 (0,51; 0,55) p < 0,0001	
Hemoglobina [g/dl]	204	0,08 (0,91)	204	0,36 (0,82)	MD = -0,28 (-0,45; -0,11) p = 0,0011	
Cholesterol – LDL	204	12,18 (1,94)	204	3,62 (1,91)	MD = 8,56 (8,19; 8,93) p < 0,0001	
Cholesterol – HDL	204	12,17 (1,48)	204	5,64 (1,47)	MD = 6,53 (6,24; 6,82) p < 0,0001	
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	204	0,04 (0,01)	204	0,02 (0,01)	MD = 0,02 (0,02; 0,02) p < 0,0001	
Okres obserwacji: 3 miesiące – Liczba chorych						
Neutropenia – łagodna, 1500-1999 komórek/mm ³	186	3 (1,6%)	183	5 (2,7%)	RR = 0,59 (0,14; 2,43) p = 0,4659	RD = -0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4610
Neutropenia – umiarkowana do ciężkiej, 500-1499 komórek/mm ³	186	2 (1,1%)	183	0 (0%)	RR = 4,92 (0,24; 101,78) p = 0,3027	RD = 0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2442
Zmniejszone stężenie hemoglobiny, o -1,0 do -3,0 g/dl	186	15 (8,1%)	183	10 (5,3%)	RR = 1,48 (0,68; 3,20) p = 0,3242	RD = 0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3191
Okres obserwacji: 3 miesiące – Liczba zdarzeń						
AST > 1 × GGN	203	48/143 (33,6%)	204	36/143 (25,2%)	-	
AST > 3 × GGN	203	1/2 (50,0%)	204	0	-	
ALT > 1 × GGN	203	58/173 (33,5%)	204	48/173 (27,8%)	-	
ALT > 3 × GGN	203	2/4 (50,0%)	204	0	-	

W badaniu *ORAL Standard* w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia u chorych z grupy TOFA + MTX obserwowano istotnie statystycznie większe zmiany w porównaniu do grupy ADA + MTX. Liczba neutrofilii uległa znamiennej większej redukcji, MD = 0,53 (95% CI: 0,51; 0,55), p < 0,0001. Odsetek chorych z łagodną neutropenią (1,6% vs 2,7%, TOFA vs ADA, oba + MTX) oraz neutropenią umiarkowaną do ciężkiej (1,1% vs 0%) nie różnił się między grupami.

Stężenie cholesterolu uległo zwiększeniu w obu grupach, istotnie bardziej w TOFA + MTX niż w ADA + MTX – dla LDL: MD = 8,56 (95% CI: 8,19; 8,93), p < 0,0001, dla HDL: MD = 6,53 (95% CI: 6,24; 6,82), p < 0,0001.

W przypadku stężenia hemoglobiny w obu grupach zaobserwowano zwiększenie wartości, w TOFA + MTX istotnie mniejsze niż w ADA + MTX, MD = -0,28 (95% CI: -0,45; -0,11), p = 0,0011. Natomiast stężenie hemoglobiny zmniejszone w zakresie o -1,0 do -3,0 g/dl raportowano u kilku procent chorych w obu grupach, a różnica między nimi nie była istotna statystycznie. Większość przypadków zmniejszenia stężenia hemoglobiny była łagodna lub umiarkowana.

Tabela 40. Ocena parametrów laboratoryjnych – liczba chorych z danym zdarzeniem; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie *ORAL Strategy*

AEs	TOFA (mono / +MTX)		ADA + MTX		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
TOFA mono vs ADA + MTX						
Okres obserwacji: 12 miesięcy						

ALT $\geq 1 \times$ GGN	380	110 (29%)	385	182 (47%)	0,61 (0,51; 0,74) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001	-0,18 (-0,25; -0,12) p < 0,0001
ALT $\geq 2 \times$ GGN	380	17 (5%)	385	62 (16%)	0,28 (0,17; 0,47) NNH = 9 (7; 14) p < 0,0001	-0,12 (-0,16; -0,07) p < 0,0001
ALT $\geq 3 \times$ GGN	380	7 (2%)	385	27 (7%)	0,26 (0,12; 0,60) NNH = 20 (13; 44) p = 0,0014	-0,05 (-0,08; -0,02) p = 0,0004
AST $\geq 1 \times$ GGN	380	85 (22%)	385	143 (37%)	0,60 (0,48; 0,76) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001	-0,15 (-0,21; -0,08) p < 0,0001
AST $\geq 2 \times$ GGN	380	11 (3%)	385	38 (10%)	0,29 (0,15; 0,57) NNH = 15 (10; 29) p = 0,0002	-0,07 (-0,10; -0,04) p < 0,0001
AST $\geq 3 \times$ GGN	380	3 (<1%)	385	15 (4%)	0,20 (0,06; 0,69) NNH = 33 (20; 103) p = 0,0111	-0,03 (-0,05; -0,01) p = 0,0042
Całkowita bilirubina $\geq 1 \times$ GGN	380	6 (2%)	385	15 (4%)	0,41 (0,16; 1,03) p = 0,0586	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0487
Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN	380	1 (<1%)	385	0 (0%)	3,04 (0,12; 74,38) p = 0,4956	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4762
Całkowita bilirubina $\geq 3 \times$ GGN	380	1 (<1%)	385	0 (0%)	3,04 (0,12; 74,38) p = 0,4956	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4762
TOFA + MTX vs ADA + MTX Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ALT $\geq 1 \times$ GGN	376	164 (44%)	385	182 (47%)	0,91 (0,78; 1,07) p = 0,2536	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2525
ALT $\geq 2 \times$ GGN	376	53 (14%)	385	62 (16%)	0,87 (0,62; 1,21) p = 0,4047	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4036
ALT $\geq 3 \times$ GGN	376	29 (8%)	385	27 (7%)	1,09 (0,66; 1,80) p = 0,7427	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7426
AST $\geq 1 \times$ GGN	376	129 (34%)	385	143 (37%)	0,91 (0,75; 1,11) p = 0,3564	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3556
AST $\geq 2 \times$ GGN	376	33 (9%)	385	38 (10%)	0,88 (0,56; 1,37) p = 0,5723	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5717
AST $\geq 3 \times$ GGN	376	16 (4%)	385	15 (4%)	1,08 (0,54; 2,15) p = 0,8255	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8255
Całkowita bilirubina $\geq 1 \times$ GGN	376	15 (4%)	385	15 (4%)	1,01 (0,50; 2,04) p = 0,9709	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9709
Całkowita bilirubina $\geq 2 \times$ GGN	376	0 (0%)	385	0 (0%)	NS	NS
Całkowita bilirubina $\geq 3 \times$ GGN	376	0 (0%)	385	0 (0%)	NS	NS

Wyniki porównania TOFA mono vs ADA mono

- Zdarzenia niepożądane ogółem

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs ADA mono; badanie Fleischmann 2012

AEs	TOFA 5 mg [^]	ADA ^{^*}
	N = 49	N = 53
	n (%)	n (%)
jakiegokolwiek AEs	27 (55,1%)	27 (50,9%)
ciężkie AEs ^{^^}	0 (0%)	1 (1,9%)
poważne AEs	1 (2,0%)	0 (%)
przerwanie leczenia z powodu AEs	1 (2,0%)	4 (7,5%)
biegunka	3 (6,1%)	1 (1,9%)
ból górnej części brzucha	0 (0%)	0 (0%)
nudności	2 (4,1%)	2 (3,8%)
dyskomfort w klatce piersiowej	0 (0%)	0 (0%)
zapalenie oskrzeli	2 (4,1%)	3 (5,7%)
zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła	2 (4,1%)	1 (1,9%)
zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (4,1%)	0 (0%)
zakażenie dróg moczowych	5 (10,2%)	2 (3,8%)
grypa	0 (0%)	2 (3,8%)
hipertroficznoscycydemia	0 (0%)	0 (0%)
ból pleców	0 (0%)	0 (0%)
ból głowy	2 (4,1%)	2 (3,8%)
zawroty głowy	0 (0%)	2 (3,8%)

AEs	TOFA 5 mg [^]	ADA ^{^*}
	N = 49	N = 53
świąd	0 (0%)	3 (5,7%)
wysypka	1 (2,0%)	2 (3,8%)
nadciśnienie tętnicze	1 (2,0%)	0 (0%)
zakażenia	17 (34,7%)	10 (18,9%)
zgon	0 (0%)	0 (0%)

* po zmianie na TOFA 5 mg w 12. tygodniu odsetki wymienionych od góry w tabeli AEs w okresie 12-24 tygodni wyniosły odpowiednio (dla n = 44): 63,6%, 9,1%, 0%, 6,8%, 0%, 2,3%, 0%, 0%, 0%, 0%, 0%, 2,3%, 2,3%, 0%, 2,3%, 2,3%, 0%, 0%, 4,5%, 0%, 25% i 0%;

[^] dane odpowiednio dla 24 tygodni w przypadku TOFA 5 mg i 12 tygodni w przypadku ADA;

^{^^} nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zakażenia – po zmianie na TOFA 5 mg w 12. tygodniu odsetek ten w okresie 12-24 tygodni (dla n = 44) wyniósł 2,3%.

Jakiegokolwiek AEs stwierdzono w obu analizowanych grupach u nieco ponad połowy pacjentów. Ciężkie i poważne AEs występowały rzadko (do 2%). Liczba przypadków przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była większa w grupie adalimumabu w porównaniu do tofacytynibu (4 vs 1). Najczęstszymi AEs obserwowanymi w próbie *Fleischmann 2012* (w grupach TOFA 5 mg i ADA) były: zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych i zakażenia ogółem.

Wyniki porównania TOFA + MTX vs placebo + MTX

• Zdarzenia niepożądane ogółem

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Wnioskowanie to potwierdziła wykonana metaanaliza – ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wyniosło 0,99 (95% CI: 0,90; 1,09), p = 0,8826.

• Ciężkie zdarzenia niepożądane

W większości analizowanych badań różnice w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były nieistotne statystycznie między wyróżnionymi grupami. Jedynie w badaniu ORAL Sync odnotowano, że ryzyko wystąpienia SAEs było o 66% niższe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo. Metaanaliza danych z pojedynczych prób wykazała, że różnica w częstości wystąpienia takich zdarzeń pomiędzy TOFA a komparatorem nie jest istotna statystycznie, RR = 1,03 (95% CI: 0,40, 2,64), p = 0,9518.

Dane na temat liczby i odsetka pacjentów, u których zaobserwowano poważne AEs zamieszczono w tabeli poniżej – szczegółowe dane odnaleziono jedynie w próbie Kremer 2012.

• Poważne zdarzenia niepożądane

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości występowania poważnych AEs. Potwierdza to wynik obliczeń na podstawie danych z badania Kremer 2012, który nie wykazał istotności statystycznej, RR = 6,50 (95% CI: 0,36; 118,12).

• Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Wynik wykonanej metaanalizy okazał się istotny statystycznie, RR = 1,67 (95% CI: 1,02; 2,74), NNH = 46 (95% CI: 25; 403); p = 0,0423.

• Zgon

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości występowania zgonów. Wnioskowanie to potwierdziła wykonana metaanaliza – ryzyko względne wystąpienia zgonów wyniosło 2,21 (95% CI: 0,38; 13,03), p = 0,3802.

• Poszczególne zdarzenia niepożądane

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi w grupie TOFA były: biegunka (6-12,7%), zaparcia (1,6-6%), nudności (3,0-4,2%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (3,7-7,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2,8-7,0%), zakażenie dróg moczowych (2,8-7,0%), ból głowy (2,3-7,4%), leukopenia (0-7,4%), zwiększenie aktywności ALT (0-22,2%), zwiększenie aktywności AST (0-14,8%), zakażenia (21,1-22,5%), dyskomfort brzucha (11,1%).

W przypadku większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych, na podstawie danych z pojedynczych prób, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania między

grupami z tofacytynibem, a placebo. Natomiast w wyniku przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że ryzyko wystąpienia biegunki było istotnie statystycznie, ponad 4 razy większe w grupie tofacytynibu w porównaniu do placebo: RR = 4,44 (95% CI: 1,41; 14,02), NNH = 37 (95% CI: 23, 95), p = 0,0195, zaparcia ponad 10 razy większe: RR = 10,39 (95% CI: 1,46; 74,16), NNH = 31 (95% CI: 20, 76), p = 0,0195, bólu głowy: RR = 2,62 (95% CI: 1,15; 5,94), NNH = 37 (95% CI: 22, 135), p = 0,0212 oraz ponad trzykrotnego zwiększenia aktywności ALT: RR = 3,44 (95% CI: 1,08; 11,00), NNH = 33 (95% CI: 19, 166), p = 0,0373.

Wyniki porównania TOFA mono vs placebo

- **Zdarzenia niepożądane ogółem**

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Wnioskowanie to potwierdziła wykonana metaanaliza – ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wyniosło 1,02 (95% CI: 0,88; 1,18), p = 0,7944.

- **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono ogółem u 38% chorych leczonych tofacytynibem i 32% pacjentów z grupy kontrolnej. Obserwowane różnice między grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,17 (95% CI: 0,72; 1,88).

- **Ciężkie zdarzenia niepożądane**

W większości analizowanych badań różnice w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były nieistotne statystycznie między wyróżnionymi grupami. Jedynie w badaniu ORAL Solo odnotowano, że ryzyko wystąpienia takich AEs było o 92% niższe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo. Podobnie metaanaliza danych z pojedynczych prób wykazała, że częstość wystąpienia takich zdarzeń jest istotnie niższa podczas terapii tofacytynibem w odniesieniu do placebo, RR = 0,27 (95% CI: 0,09, 0,77), NNT = 33 (95% CI: 18; 282), p = 0,0145.

- **Poważne zdarzenia niepożądane**

W obu badaniach częstość przerwania terapii z powodu AEs była porównywalna między tofacytynibem a grupą kontrolną. Potwierdziła to także metaanaliza danych z tych prób: RR = 1,17 (95% CI: 0,25; 5,40). W pozostałych próbach nie przedstawiono informacji o takich zdarzeniach ogółem, jedynie w badaniu ORAL Solo podano, że w okresie 6 miesięcy 32 poważne AEs wystąpiły łącznie u 24 pacjentów (leczonych TOFA 5 lub 10 mg lub z grupy placebo).

- **Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**

W żadnym z pojedynczych badań nie stwierdzono różnic między tofacytynibem a placebo w częstości występowania przerwania leczenia z powodu AEs. Wyniki te potwierdziła metaanaliza danych, RR = 0,41 (95% CI: 0,16; 1,06); p = 0,0656.

- **Zgony**

W badaniach Fleischmann 2012, Kremer 2009 i Tanaka 2015 badacze zaznaczyli, że nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupach TOFA 5 mg i placebo. Z kolei w próbie ORAL Solo podano, że przypadek zgonu nastąpił jedynie w grupie TOFA 10 mg, która nie była opisywana w analizowanym raporcie.

- **Poszczególne zdarzenia niepożądane**

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie TOFA były: biegunka (0-6,1%), ból górnej części brzucha (0-6,6%), nudności (2,9-6,6%), zapalenie oskrzeli (0-4,1%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła (1,6-11,5%), zakażenie dróg moczowych (1,6-10,2%), ból głowy (3,8-16,4%), ból stawów (0,8-4,9%), zakażenia (0,4-34,7%).

W przypadku większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ich występowania między tofacytynibem a placebo (na podstawie danych z pojedynczych prób lub wykonanych metaanaliz). Także częstość AEs sklasyfikowanych układami narządów była podobna między wyróżnionymi grupami (Kremer 2009). Jedynie ryzyko wystąpienia bólu górnej części brzucha było istotnie, blisko 8 razy większe w grupie tofacytynibu w porównaniu do placebo, RR = 7,84 (95% CI: 1,03; 59,84), NNH = 28 (95% CI: 17, 95), p = 0,0471.

Wyniki porównania pośredniego w populacji chorych na RZS po niepowodzeniu klasycznych DMARDs

Dostępne dane umożliwiły wykonanie porównania dla tofacytynibu w monoterapii oraz skojarzeniu z csDMARDs z każdym z przyjętych komparatorów.

- **Przerwanie leczenia z powodu AEs**

Wyniki dotyczące przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) prezentowano w 60 badaniach. W populacji chorych na RZS po niepowodzeniu klasycznych DMARDs, u chorych leczonych tofacytynibem w skojarzeniu z csDMARDs wykazano istotnie mniejszą szansę przerwania leczenia z powodu AEs niż u chorych otrzymujących monoterapię certolizumabem, OR = 0,25 (95% CrI: 0,06; 0,95), lub adalimumabem, OR = 0,34 (95% CrI: 0,12; 0,93), oraz w porównaniu do tocilizumabu w skojarzeniu z csDMARDs, OR = 0,52 (95% CrI: 0,30; 0,90). Natomiast wobec etanerceptu w skojarzeniu z csDMARDs wykazano znamienne zwiększenie szansy przerwania leczenia z powodu AEs, OR = 1,90 (95% CrI: 1,07; 3,39). Wobec pozostałych komparatorów nie wykazano znamienych różnic.

Tofacytynib w monoterapii istotnie zmniejszał szansę przerwania leczenia z powodu AEs w porównaniu do adalimumabu w monoterapii, OR = 0,22 (95% CrI: 0,08; 0,60), certolizumabu w monoterapii, OR = 0,16 (95% CrI: 0,04; 0,60), tocilizumabu w monoterapii, OR = 0,46 (95% CrI: 0,22; 0,95), oraz tocilizumabu w skojarzeniu z csDMARDs, OR = 0,34 (95% CrI: 0,17; 0,65).

W porównaniu z pozostałymi komparatorami nie wykazano znamienych różnic.

Nie wykazano znamienych różnic między tofacytynibem podawanym w monoterapii a tofacytynibem podawanym w skojarzeniu z csDMARDs.

- **Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)**

Metaanaliza sieciowa ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) została przeprowadzona na podstawie danych z 53 badań

W populacji chorych na RZS po niepowodzeniu klasycznych DMARDs, w ramach przeprowadzonych obliczeń istotne statystycznie różnice zaobserwowano dla porównania TOFA+csDMARDs vs CER mono oraz TOFA mono vs CER mono, gdzie średnia wartość OR wyniosła odpowiednio 0,16 (95% CrI: 0,04; 0,56) i 0,16 (95% CrI: 0,04; 0,54), wskazując na istotne zmniejszenie szansy wystąpienia SAEs w trakcie terapii tofacytynibem (zarówno w skojarzeniu z csDMARDs jak i w monoterapii) w porównaniu do stosowania monoterapii certolizumabem.

W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, co świadczyło o podobnym bezpieczeństwie tofacytynibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z csDMARDs, co pozostałych leków biologicznych (ADA, ETN, GOL, INF, TOC) również w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs.

Nie wykazano znamienych różnic między tofacytynibem podawanym w monoterapii a tofacytynibem podawanym w skojarzeniu z csDMARDs.

- **Ryzyko wystąpienia zakażeń**

Dane dotyczące częstości występowania zakażeń uwzględnione w metaanalizie pochodzą z 32 badań.

Dostępne dane umożliwiły wykonanie porównania dla tofacytynibu w monoterapii oraz skojarzeniu z csDMARDs z każdym z przyjętych komparatorów, z wyjątkiem certolizumabu podawanego w monoterapii. Wyniki metaanalizy sieciowej dla danego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

W populacji chorych na RZS po niepowodzeniu klasycznych DMARDs, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic względem pozostałych leków biologicznych.

Tofacytynib podawany w skojarzeniu z csDMARDs istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia zakażeń, w porównaniu do placebo, OR = 6,06 (95% CrI: 1,14; 31,22).

W przypadku tofacytynibu podawanego w monoterapii, w żadnym z rozpatrywanych porównań nie wykazano znamienych statystycznie różnic.

Nie wykazano znamienych różnic między tofacytynibem podawanym w monoterapii a tofacytynibem podawanym w skojarzeniu z csDMARDs.

Wyniki porównania pośredniego w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu leków biologicznych

- **Przerwanie leczenia z powodu AEs**

Wyniki dotyczące przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) prezentowano w 4 badaniach: *ORAL Step*, *RADIATE (Emery 2008)*, *REFLEX* i *Schiff 2014*. Uzyskane dane umożliwiły wykonanie porównania tofacytynibu + csDMARDs z certolizumabem, tocilizumabem i rytuksymabem (każdy w skojarzeniu z csDMARDs). W populacji chorych na RZS po niepowodzeniu leków biologicznych, w żadnym z przeprowadzonych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie tofacytynibu stosowanego w skojarzeniu z csDMARDs w porównaniu z lekami biologicznymi (CER, TOC, RTX) stosowanymi również w skojarzeniu z csDMARDs.

- **Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)**

Metaanaliza sieciowa ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) została przeprowadzona na podstawie danych z 3 badań: *ORAL Step*, *RADIATE (Emery 2008)* i *REFLEX*. Uzyskane dane umożliwiły wykonanie porównania tofacytynibu + csDMARDs z tocilizumabem i rytuksymabem (obydwa w skojarzeniu z csDMARDs).

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że w populacji chorych na RZS po niepowodzeniu leków biologicznych, w żadnym z przeprowadzonych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic co do ryzyka wystąpienia SAEs pomiędzy tofacytynibem stosowanym w skojarzeniu z csDMARDs, a lekami biologicznymi (TOC, RTX) stosowanymi również w skojarzeniu z csDMARDs.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu

- **Badania pierwotne na łącznej populacji badań klinicznych**

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 badań bez randomizacji, których celem była pogłębiona ocena bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w łącznej populacji chorych uczestniczących w programie badań klinicznych tego leku: *Cohen 2014*, *Winthrop 2014*, *Winthrop 2016*, *Curtis 2016a*, *Charles-Schoeman 2016*, *Cohen 2017* i *Curtis 2017*.

Każde z badań stanowiło retrospektywną analizę bazy danych obejmującej pacjentów włączonych do programu badań klinicznych oceniających tofacytynib w RZS (*Tofacitinib RA Development Program*). W związku z tym populacje pacjentów uwzględnione w poszczególnych badaniach w dużym stopniu stanowią ci sami pacjenci. Różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami wynikają z różnych dat odcięcia danych (badania prowadzone później obejmują większą łączną populację chorych), uwzględniania, bądź nieuwzględniania w analizach, chorych z poszczególnych grup kontrolnych (placebo, adalimumab, metotreksat) oraz przyjętej metodyki statystycznej analizy danych.

Najszerzy zakres danych obejmuje analiza *Cohen 2017*, stanowiąca długoterminową (do 8,5 roku obserwacji) ocenę ogólnego profilu zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono najistotniejsze punkty końcowe dot. bezpieczeństwa przedstawione przez wnioskodawcę w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu. Pełna charakterystyka analizowanych badań i szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 1.9. *Poszerzona analiza bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu* w analizie klinicznej wnioskodawcy.

- **Ogólny profil zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem zdarzeń ciężkich, zgonów i przerywania leczenia z powodu AEs**

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły w łącznej populacji chorych na RZS leczonych tofacytynibem w programie klinicznym tofacytynibu oceniono w badaniu *Cohen 2017*, w ramach długoterminowej oceny bezpieczeństwa (obserwacja do 8,5 roku). Wyniki, w postaci oszacowań surowego współczynnika zapadalności (cIIR – *crude incidence rate*) na 100 pacjento-lat, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Profil AEs wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (Cohen 2017)

Ekspozycja na lek / punkt końcowy (n - całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie)	TOF (wszystkie dawki)	Analiza wg dawki przeciętnej†		Analiza wg dawki stałej††	
		TOFA 5 mg	TOFA 5 mg	TOFA 5 mg	TOFA 5 mg
Ekspozycja na tofacytynib					

N	6194	2239	3955	2342	2814
P-Y	19 406	6870	12 536	3623	6702
Mediana P-Y	3,4	3,0	3,5	1,0	2,0
Liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjento-lat (95% CI)					
AEs (n = 5545)	136,9 (133,3; 140,5)	136,1 (130,2; 142,3)	137,3 (132,8; 141,8)	153,1 (146,1; 160,4)	157,9 (151,7; 164,3)
Przerwanie leczenia z powodu AE (n = 1446)	7,5 (7,1; 7,8)	8,6 (7,9; 9,3)	6,8 (6,4; 7,3)	7,2 (6,4; 8,2)	7,8 (7,1; 8,5)
SAEs (n = 1649)	9,4 (9,0; 9,9)	10,1 (9,4; 11,0)	9,1 (8,5; 9,7)	9,2 (8,2; 10,3)	9,3 (8,6; 10,1)
Zgon do 30 dni od podania ostatniej dawki leku (n = 51)	0,3 (0,2; 0,3)	0,4 (0,3; 0,6)	0,2 (0,1; 0,3)	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,1; 0,3)

† grupa 5 mg – pacjenci otrzymujący średnio < 15 mg tofacytynibu dziennie; grupa 10 mg – pacjenci otrzymujący średnio ≥ 15 mg tofacytynibu dziennie;

†† stała dawka tofacytynibu w badaniu; w tej analizie nie uwzględniano pacjentów, u których doszło do zmiany dawkowania.

crIR - (ang. *crude incidence rate*) surowy współczynnik zapadalności.

P-Y - pacjento-lata.

Najczęściej notowanym zdarzeniem niepożądanym (związanym lub niezwiązanym z zastosowanym leczeniem) były: zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg oddechowych; w klasyfikacji układów i narządów obserwowane AEs były najczęściej klasyfikowane jako „zakażenia i zarażenia pasożytnicze”. Do najczęściej notowanych przyczyn zgonów należały zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe i nowotwory złośliwe.

Ogółem, w długoterminowej obserwacji, w całkowitej populacji chorych na RZS leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) w programie badań klinicznych (N = 6194) co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 5545 pacjentów (crIR: 136,9 / 100 pacjento-lat terapii), ciężkie zdarzenie niepożądane – u 1649 pacjentów (9,4 / 100 pacjento-lat), u 1446 chorych leczenie przerwano z powodu AEs (7,5 / 100 pacjento-lat). Zarejestrowano 51 zgonów, które wystąpiły w trakcie leczenia lub do miesiąca od jego zakończenia (crIR: 0,3 / 100 pacjento-lat).

• Całkowita śmiertelność

Szczegółową analizę zgonów, jakie wystąpiły w populacji programu badań klinicznych, przeprowadzono w pracy Cohen 2014.

Tabela 43. Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Cohen 2014)

Interwencja:	TOFA faza III/III/LTE	Populacja badań III fazy					Populacja badań LTE		
		TOFA 5	TOFA 10	TOFA†	PBO††	ADA	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†
Całkowita śmiertelność, do 30 dni od podania ostatniej dawki leku									
n	bd.	5	4	10	1	1	10	4	14
P-Y	bd.	903,72	910,37	2098,19	202,55	178,94	3243,11	2790,66	6033,77
crIR (95% CI) / 100 P-Y	0,30 (0,20; 0,44)	0,55 (0,23; 1,33)	0,44 (0,17; 1,17)	0,48 (0,26; 0,89)	0,49 (0,07; 3,51)	0,56 (0,08; 3,97)	0,31 (0,17; 0,57)	0,14 (0,05; 0,38)	0,23 (0,14; 0,39)
Całkowita śmiertelność, z uwzględnieniem zgonów, do których doszło po > 30 dniach od podania ostatniej dawki leku									
n	bd.	7	4	12	1	1	21	10	31
P-Y	bd.	903,64	910,37	2098,11	202,55	178,94	3243,11	2790,66	6033,77
crIR (95% CI) / 100 P-Y	0,53 (0,40; 0,71)	0,78 (0,37; 1,63)	0,44 (0,17; 1,17)	0,57 (0,33; 1,01)	0,49 (0,07; 3,51)	0,56 (0,08; 3,97)	0,60 (0,4; 1,0)	0,40 (0,2; 0,7)	0,51 (0,36; 0,73)
Śmiertelność sercowo-naczyniowa‡									
n	bd.	0	2	2	0	1	2	1	3
P-Y	bd.	903,72	910,37	2098,2	202,55	178,94	2748,05	2788,86	5536,91
crIR (95% CI) / 100 P-Y	bd.	0	0,22 (0,06; 0,88)	0,10 (0,02; 0,38)	0	0,56 (0,08; 3,97)	0,07 (0,02; 0,29)	0,04 (0,01; 0,26)	0,05 (0,02; 0,17)

† TOFA 5 lub 10 mg;

†† pacjenci, którzy zmieniali placebo na tofacytynib są analizowani w grupie placebo do momentu zmiany leczenia, a po zmianie (*cross-over*) – w grupie TOFA;

‡ zgony, które wystąpiły na skutek zdarzeń sercowo-naczyniowych, wg orzeczenia niezależnej komisji (*cardiovascular safety end point adjudication committee*), orzekającej w sposób zaślepiiony.

crIR - (ang. *crude incidence rate*) surowy współczynnik zapadalności.

P-Y - pacjento-lata.

LTE – wydłużona faza badań

Całkowita śmiertelność, oszacowana na podstawie zgonów do których doszło w trakcie leczenia lub do 30 dni od podania ostatniej dawki leku, wśród pacjentów leczonych tofacytynibem (bez względu na fazę badań i dawkę) wyniosła 0,30 (95% CI: 0,20; 0,44) / 100 P-Y, a śmiertelność z uwzględnieniem także zgonów do których doszło po 30 dniach od zakończenia leczenia – 0,53 / 100 P-Y (95% CI: 0,40; 0,71).

W populacji wszystkich chorych leczonych tofacytynibem w badaniach II lub III fazy lub LTE wystąpiło łącznie 45 zgonów (z uwzględnieniem zgonów, do których doszło po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia): 2 wśród pacjentów leczonych w badaniach II fazy, 12 – III fazy (w tym 10 – do 30 dni od zakończenia leczenia) i 31 – LTE (w tym 14 – do 30 dni od zakończenia leczenia). Ponadto w badaniach III fazy odnotowano po 1 zgonie wśród leczonych adalimumabem i placebo.

Wszystkie 14 zgonów, do których doszło u chorych leczonych w badaniach III fazy oraz 20 z 31 zgonów chorych leczonych w fazach LTE zostało poddanych niezależnej analizie komisji orzekającej, pracującej w sposób zaślepiiony. Najczęstszą przyczyną analizowanych zgonów u chorych leczonych tofacytynibem były zakażenia (37,5%), nowotwory złośliwe (21,9%; większość w populacji z wydłużonej fazy badań - LTE), a rzadziej – zdarzenia sercowo-naczyniowe (12,5%).

Tabela 44. Przyczyny zgonów u chorych leczonych tofacytynibem w badaniach III fazy i LTE (Cohen 2014)

Faza badań klinicznych	Przyczyna zgonu	n
III faza	zakażenie	6
	przyczyny niezwiązane z układem sercowo-naczyniowym – „inne”	3 (w tym 1 w grupie PBO)
	przyczyny kardiologiczne	2 (w tym 1 w grupie ADA)
	nowotwór złośliwy	1
	uraz	1
	przyczyna nieznana	1
	ŁĄCZNIE	14 (w tym 12 w grupach TOFA)
LTE (zgony poddane analizie komisji)	zakażenie	6
	nowotwór złośliwy	6
	przyczyny kardiologiczne	3
	przyczyny niezwiązane z układem sercowo-naczyniowym – „inne”	2
	samobójstwo	2
	przyczyna nieznana	1
	ŁĄCZNIE	20

- Zakażenia**

Poniżej przedstawiono oszacowania współczynników częstości zakażeń (EAER) na 100 pacjento-lat (P-Y) – ogółem, najczęściej występujące i ciężkie. Oszacowań dokonano odrębnie dla populacji badań III fazy i badań LTE, z wyodrębnieniem dawek tofacytynibu 5 lub 10 mg oraz łącznie.

Tabela 45. Zakażenia, w tym częste i ciężkie, wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Cohen 2014)

Interwencja	Populacja badań III fazy					Populacja badań LTE		
	TOFA 5 N = 1216	TOFA 10 N = 1214	TOFA† N = 2430	PBO†† N = 681	ADA N = 204	TOFA 5 N = 1421	TOFA 10 N = 2681	TOFA† N = 4102
Zakażenia lub zarażenia pasożytnicze (ogółem)								
n	243	257	500	125	33	846	1237	2083
P-Y	287	288	575	158	47	3215	2748	5963
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	84,66	89,12	86,90	79,27	70,44	26,31	45,00	34,93
Zakażenia często występujące‡, n (EAER: n / 100 P-Y)								
Zapalenie oskrzeli	14 (4,87)	13 (4,50)	27 (4,69)	10 (6,34)	4 (8,53)	127 (3,95)	143 (5,20)	270 (4,52)
Półpasiec	5 (1,74)	16 (5,54)	21 (3,64)	2 (1,26)	0	127 (3,95)	118 (4,29)	245 (4,10)
Grypa	8 (2,78)	14 (4,85)	22 (3,82)	5 (3,17)	2 (4,26)	92 (2,86)	70 (2,54)	162 (2,71)

Interwencja	Populacja badań III fazy					Populacja badań LTE		
	TOFA 5 N = 1216	TOFA 10 N = 1214	TOFA† N = 2430	PBO†† N = 681	ADA N = 204	TOFA 5 N = 1421	TOFA 10 N = 2681	TOFA† N = 4102
Zapalenie nosogardła	47 (16,37)	35 (12,13)	82 (14,25)	19 (12,05)	7 (14,94)	303 (9,42)	218 (7,93)	521 (8,73)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	53 (18,46)	47 (16,29)	100 (17,38)	23 (14,58)	7 (14,94)	141 (4,38)	291 (10,58)	432 (7,24)
Zakażenie dróg moczowych	25 (8,71)	24 (8,32)	49 (8,51)	12 (7,61)	7 (14,94)	95 (2,95)	176 (6,40)	271 (4,54)
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
n	29	27	61	3	3	84	100	184
P-Y	90 087	90 908	2093,8	20 246	17 866	3209,91	2775,84	5985,75
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	3,22 (2,24; 4,63)	2,97 (2,04; 4,33)	2,91 (2,27; 3,74)	1,48 (0,48; 4,59)	1,68 (0,54; 5,21)	2,62 (2,11; 3,24)	3,60 (2,96; 4,38)	3,07 (2,66; 3,55)

† TOFA 5 lub 10 mg;

†† pacjenci, którzy zmieniali placebo na tofacytynib są analizowani w grupie placebo do momentu zmiany leczenia, a po zmianie (*cross-over*) – w grupie TOFA;

‡ u $\geq 2\%$ pacjentów w dowolnej z grup w badaniu III fazy (do 3. mies. leczenia, z grupą kontrolną) lub u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnej grupie badania LTE.

crIR - (ang. *crude incidence rate*) surowy współczynnik zapadalności.

P-Y - pacjento-lata.

LTE – wydłużona faza badań

Częstość zakażeń, bez względu na nasilenie (EAER; / 100 P-Y), w populacji badań III fazy (okres obserwacji: 3 mies.) była zbliżona w grupach leczonych TOFA 5 [84,66 (95% CI: 74,36; 96,01)], TOFA 10 [89,12 (95% CI: 78,66; 100,84)] i placebo [86,90 (95% CI: 79,50; 94,92)], natomiast w grupie ADA była liczbowo niższa [70,44 (95% CI: 48,33; 98,60)]. Współczynnik EAER (/ 100 P-Y) w populacji badań LTE wyniósł 26,31 (95% CI: 24,57; 28,15) wśród leczonych TOFA 5 i 45,00 (95% CI: 42,54; 47,59) – w grupie TOFA 10.

W kolejnej tabeli zestawiono rodzaje zakażeń oportunistycznych, jakie wystąpiły wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w obserwacji długoterminowej.

Tabela 46. Rodzaje zakażeń oportunistycznych raportowanych w programie badań klinicznych tofacytynibu w RZS – obserwacja długookresowa (Cohen 2017)

Zakażenia oportunistyczne u leczonych tofacytynibem	n zdarzeń
gruźlica	36
półpasiec <i>multidermatomal</i> * lub rozsiany	29
kandydoza przełyku	12†
zakażenie cytomegalowirusem	7
pneumocystozowe zapalenie płuc	5
kryptokokoza	5
mykobakterioza płuc	2
nokardioza	1
encefalopatia wywołana wirusem BK	1
zakażenia oportunistyczne łącznie	98

* tu: obejmujący nieprzyległe lub > 2 przyległe dermatomy;

† u 1 pacjenta kandydoza przełyku wystąpiła dwukrotnie.

Na 98 zdarzeń zakwalifikowanych jako zakażenia oportunistyczne większość (n = 36) stanowiła gruźlica, półpasiec rozsiany lub obejmujący nieprzyległe lub > 2 przyległe dermatomy (n = 29) i kandydoza przełyku (n = 12). Ciężkimi zakażeniami obserwowanymi wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych najczęściej były: zapalenie płuc, półpasiec i zapalenie tkanki łącznej.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Z przedstawionej analizy wynika, że ryzyko poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE) było zbliżone w grupach chorych leczonych tofacytynibem (crIR dla dawki 5 mg: 0,63 / 100 P-Y w badaniach III fazy i 0,34 w LTE), adalimumabem (1,68) i placebo (0,99), natomiast wśród leczonych metotreksatem nie odnotowano żadnego tego typu zdarzenia. Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego wśród leczonych tofacytynibem było niskie (crIR dla dawki 5 mg: 0,29 w badaniach III fazy i 0,09 w LTE) i zbliżone do ryzyka w grupie adalimumabu (0,56), natomiast w grupach placebo i metotreksatu nie obserwowano zgonów sercowo-naczyniowych w analizowanym okresie obserwacji. Ryzyko zawału serca było zbliżone porównywalne w grupach leczonych tofacytynibem (crIR dla dawki 5 mg: 0,12 w badaniach III fazy i 0,11 w LTE) i adalimumabem (1,12), a w grupach placebo i metotreksatu zawały nie zostały odnotowane. Częstość zdarzeń mózgowo-naczyniowych nie zakończonych zgonem w grupach tofacytynibu była niska (crIR dla dawki 5 mg: 0,29 w badaniach III fazy i 0,14 w LTE)

i porównywalna do oszacowanej dla grupy placebo (0,99). W grupach leczonych adalimumabem i metotreksatem nie odnotowano żadnych przypadków. Ryzyko zastoinowej niewydolności serca wśród leczonych tofacytynibem było niskie (crIR dla dawki 5 mg: 0,06 w badaniach III fazy i 0,11 w LTE), natomiast wśród leczonych adalimumabem, metotreksatem i placebo nie odnotowano żadnego przypadku CHF.

Tabela 47. Zapadalność na zdarzenia sercowo-naczyniowe wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Charles-Schoeman 2016)

Interwencja:	Populacja badań III fazy						Populacja badań LTE		
	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†	PBO	ADA	MTX	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†
Ekspozycja na tofacytynib									
N	1589	1611	3800	681	204	186	1452	3375	4827
P-Y	1744	1800	3942	203	179	268	3538	5161	8699
Wyniki oceny zapadalności, crIR / 100 P-Y (95% CI)									
MACE, n zdarzeń	11	10	23	2	3	0	12	20	32
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,63 (0,35; 1,14)	0,56 (0,30; 1,03)	0,58 (0,39; 0,88)	0,99 (0,25; 3,95)	1,68 (0,54; 5,20)	nd.	0,34 (0,19; 0,60)	0,39 (0,25; 0,60)	0,37 (0,26; 0,52)
Zgon sercowo-naczyniowy, n zdarzeń	5	2	7	0	1	0	3	0	3
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,29 (0,12; 0,69)	0,11 (0,03; 0,44)	0,18 (0,09; 0,37)	nd.	0,56 (0,08; 3,97)	nd.	0,09 (0,03; 0,26)	nd.	0,03 (0,01; 0,11)
Zawał serca, n zdarzeń	2	3	5	0	2	0	4	6	10
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,12 (0,03; 0,46)	0,17 (0,05; 0,52)	0,13 (0,05; 0,31)	nd.	1,12 (0,28; 4,47)	nd.	0,11 (0,04; 0,30)	0,12 (0,05; 0,26)	0,12 (0,06; 0,21)
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe, n zdarzeń	5	5	12	2	0	0	5	14	19
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,29 (0,12; 0,69)	0,28 (0,17; 0,67)	0,31 (0,17; 0,54)	0,99 (0,25; 3,95)	nd.	nd.	0,14 (0,06; 0,34)	0,27 (0,16; 0,46)	0,22 (0,14; 0,34)
Zastoinowa niewydolność serca, n zdarzeń	1	6	9	0	0	0	4	4	8
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,06 (0,01; 0,41)	0,33 (0,15; 0,74)	0,23 (0,12; 0,44)	nd.	nd.	nd.	0,11 (0,04; 0,30)	0,08 (0,03; 0,21)	0,09 (0,05; 0,18)

† wszystkie dawki, tj. 5 lub 10 mg, z uwzględnieniem tych chorych z grup placebo, którzy zmienili leczenie na tofacytynib.

crIR - (ang. *crude incidence rate*) surowy współczynnik zapadalności.

P-Y - pacjento-lata.

LTE – wydłużona faza badań.

Zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym

Zdarzenia związane z nadciśnieniem, raportowane w badaniach III fazy wykazały, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły tego typu AEs był nieco wyższy wśród chorych leczonych tofacytynibem niż w grupach placebo (5 mg vs PBO – odpowiednio 2,2% vs 1,5% do 3 mies. i 1,4% vs 0,9% w okresie 3-6 mies.), adalimumabu (5 mg vs ADA – odpowiednio 2,2% vs 0 do 3 mies., 1,4% vs 0 w okresie 3-6 mies. i 3,1% vs 1,5% po 6 mies.) i metotreksatu (5 mg vs MTX – odpowiednio 2,2% vs 1,1% do 3 mies., 1,4% vs 0 w okresie 3-6 mies. i 3,1% vs 1,1% po 6 mies.). Wśród chorych leczonych tofacytynibem w fazach LTE odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym wyniósł 11,6%, 6,6% i 8,1%, odpowiednio dla chorych leczonych w dawce 5 mg, 10 mg i dla tofacytynibu ogółem.

Nasilenie większości AEs związanych z nadciśnieniem zostało sklasyfikowane przez badaczy jako łagodne lub umiarkowane. Ciężkie (*serious*) AEs związane z nadciśnieniem tętniczym wystąpiły u 1 pacjenta w badaniach III fazy (nadciśnienie) i u 15 pacjentów w fazach LTE (nadciśnienie – 8, progresja nadciśnienia – 1, przełom nadciśnieniowy - 6). Przerwanie leczenia z powodu AEs związanego z nadciśnieniem tętniczym miało miejsce u 5 pacjentów w badaniach III fazy (nadciśnienie – 2, wzrost ciśnienia tętniczego – 2, przełom nadciśnieniowy – 1) i w badaniach LTE (przełom nadciśnieniowy – 4, nadciśnienie – 1).

Stężenie lipidów

Ocenie poddano zmiany stężeń cholesterolu LDL (LDL-C), HDL (HDL-C) i całkowitego (TC) oraz trójglicerydów (TG), apolipoproteiny A-1 (Apo A-1) i apolipoproteiny B100 (Apo B-100) względem wartości wyjściowych. W publikacji źródłowej zmiany stężenia lipidów (LDL-C, HDL-C, TC) oraz stosunku LDL-C do HDL-C względem wartości wyjściowych w kolejnych punktach czasowych przedstawiono wyłącznie na wykresach, a pozostałe omówiono ogólnie w tekście (brak dokładanych danych liczbowych).

W populacji badań III fazy:

- średnie procentowe zmiany względem wartości wyjściowych dla LDL-C, HDL-C, TC i TG były w grupach tofacytynibu większe w porównaniu do: grupy placebo w mies. 1-6; grupy adalimumabu w mies. 1-12 (z wyjątkiem TG w mies. 1); grupy metotreksatu w mies. 1-18 (z wyjątkiem LDL-C w mies. 1 i HDL-C w mies. 15);
- w grupach chorych leczonych TOFA 5 i 10 mg średnie zmiany procentowe Apo A-1 były liczbowo zbliżone do średnich zmian stężenia HDL-C, a zmiany Apo B-100 – do zmian LDL-C, ale o 7-9% mniejsze;
- średnie współczynniki LDL-C/HDL-C były porównywalne pomiędzy wszystkimi grupami wyróżnionymi względem otrzymywanej interwencji; niewielkie zmiany względem wartości wyjściowych wystąpiły w grupach TOFA 5 i 10 mg i MTX w okresie 24. mies., placebo – w okresie 6 mies. i ADA – 12 mies.

Natomiast w populacji leczonej w fazach LTE:

- stężenia LDL-C, HDL-C, TC i TG u chorych leczonych TOFA 5 lub 10 mg nie wzrastały względem poziomu osiągniętego w badaniach III fazy;
- średnie procentowe zmiany Apo A-1 i Apo B-100 względem wartości wyjściowych wykazywały dużą zmienność w grupach TOFA 5 mg i TOFA 10 mg, przy czym liczby pacjentów, dla których dostępne były wyniki pomiarów w mies. 1, 2, 45, 48, 51, 54, 57 i 60 były niskie;
- współczynnik LDL-C/HDL-C w grupach TOFA 5 mg i TOFA 10 mg pozostawał zasadniczo niezmienny w czasie.

• Nowotwory złośliwe

Ocena ryzyka nowotworów złośliwych u chorych na RZS leczonych tofacytynibem, w szczególności najczęściej występujących, była przedmiotem badania *Curtis 2016a*.

Ogółem w toku badań klinicznych nowotwór złośliwy (z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry- NMSC) rozpoznano u 107 chorych leczonych tofacytynibem (N = 5671). Najczęściej występującym nowotworem był rak płuca (n = 24), a następnie rak piersi (n = 19), chłoniak (n = 10) i rak żołądka (n = 6). Wśród leczonych adalimumabem (N = 53) nowotwór rozwinął się u 2 chorych, a w grupach placebo (N = 954) nie odnotowano żadnych przypadków. Ponadto raportowano 82 przypadki NMSC u 66 chorych leczonych tofacytynibem, w tym 44 przypadki BCC u 39 pacjentów i 38 przypadków SCC u 33 pacjentów.

Tabela 48. Zapadalność na nowotwory złośliwe wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Curtis 2016a)

Interwencja:	TOFA [^] faza II/III/LTE	Populacja badań III fazy				Populacja badań LTE		
		TOFA 5	TOFA 10	PBO	ADA	TOFA ^{^^}	TOFA 5	TOFA 10
Ekspozycja na tofacytynib								
N / N kobiet†	5671 / 4712	1587 / 1310	1609 / 1355	681 / 553	204 / 162	4827 / 3972*	1452 / 1208*	3375 / 2764*
P-Y	12664,0	1464,2	1501,0	202,7	178,9	9195,9	4005,3	5190,6
Wyniki oceny zapadalności, crIR / 100 P-Y (95% CI)								
Nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC), n zdarzeń	107	8	13	0	1	83	41	42
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,85 (0,70; 1,02)	0,55 (0,27; 1,09)	0,87 (0,50; 1,49)	0,00 (0,00; 1,82)	0,56 (0,08; 3,97)	0,90 (0,73; 1,12)	1,02 (0,75; 1,39)	0,81 (0,60; 1,10)
Rak płuca, n zdarzeń	24	3	1	0	1	19	5	14
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,19 (0,13; 0,28)	0,21 (0,07; 0,64)	0,07 (0,01; 0,47)	0,00 (0,00; 1,82)	0,56 (0,08; 3,97)	0,21 (0,13; 0,32)	0,13 (0,05; 0,30)	0,27 (0,16; 0,46)
Rak piersi, n zdarzeń	19	1	3	0	0	15	7	8
crIR / 100 P-Y (95% CI)†	0,18 (0,12; 0,28)	0,08 (0,01; 0,59)	0,24 (0,08; 0,74)	0,00 (0,00; 2,22)	0,00 (0,00; 2,61)	0,16 (0,01; 0,27)	0,18 (0,08; 0,37)	0,15 (0,08; 0,31)
NMSC, n zdarzeń	66	6	8	2	2	57	14	43
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,53 (0,41; 0,67)	0,41 (0,19; 0,92)	0,53 (0,27; 1,07)	0,99 (0,25; 3,95)	1,13 (0,28; 4,52)	0,62 (0,48; 0,81)	0,35 (0,21; 0,59)	0,84 (0,62; 1,13)

Interwencja:	TOFA [^] faza III/III/LTE	Populacja badań III fazy				Populacja badań LTE		
		TOFA 5	TOFA 10	PBO	ADA	TOFA ^{^^}	TOFA 5	TOFA 10
Chłoniak, n zdarzeń	10	2	3	0	0	5	3	2
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,08 (0,04; 0,14)	0,12 (0,03; 0,46)	0,17 (0,05; 0,52)	0,00 (0,00; 1,82)	0,00 (0,00; 2,06)	0,05 (0,02; 0,13)	0,08 (0,02; 0,23)	0,04 (0,01; 0,15)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wszystkie dawki tofacytynibu stosowane w badaniach II fazy, III fazy i LTE;

^{^^} 5 lub 10 mg;

† ryzyko raka piersi oceniano dla populacji kobiet.

P-Y - pacjento-lata.

LTE – wydłużona faza badań.

NMSC - nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry.

W pracy *Cohen 2017* ryzyko nowotworów złośliwych (z wyłączeniem NMSC) ogółem, raka płuca, piersi i chłoniaka oraz ryzyko NMSC oceniono w łącznej populacji chorych na RZS leczonych tofacytynibem w długoterminowym okresie obserwacji (do 8,5 roku).

Tabela 49. Zapadalność na nowotwory złośliwe wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (Cohen 2017).

Ekspozycja na lek / punkt końcowy	n [^]	TOFA (wszystkie dawki)	Analiza wg dawki przeciętnej†		Analiza wg dawki stałej††	
			TOFA 5 mg	TOFA 10 mg	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg
Ekspozycja na tofacytynib						
N [N kobiet]	-	6194 [5125]	2239 [1863]	3955 [3262]	2342 [1935]	2814 [2335]
P-Y [P-Y w populacji pacjentek]	-	19 406 [16 077]	6 870 [5701]	12 536 [10 377]	3 623 [2984]	6 702 [5608]
Liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie / 100 P-Y (95% CI)						
Nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	173	0,9 (0,8; 1,0)	1,0 (0,8; 1,3)	0,8 (0,7; 1,0)	0,8 (0,5; 1,2)	0,9 (0,7; 1,2)
NMSC [§]	118	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,7)	0,7 (0,5; 0,8)	0,4 (0,3; 0,7)	0,6 (0,5; 0,9)
Rak płuca	32	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,4)	0,1 (0,1; 0,2)
Rak piersi ^{^^}	25	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,4)	0,2 (0,1; 0,3)
Chłoniak / choroba limfoproliferacyjna	19	0,1 (0,1; 0,2)	0,09 (0,0; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,0; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)

[^] całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie;

^{^^} zapadalność oszacowana w populacji pacjentek;

† grupa 5 mg – pacjenci otrzymujący średnio < 15 mg tofacytynibu dziennie; grupa 10 mg – pacjenci otrzymujący średnio ≥ 15 mg tofacytynibu dziennie;

†† stała dawka tofacytynibu w badaniu; w tej analizie nie uwzględniano pacjentów, u których doszło do zmiany dawkowania;

§ z czego [n (%): 65 (55,1%) – Ameryka Płn.; 28 (23,7%) – Azja; 19 (16,1%) – Europa; 6 (5,1%) – Am. Łac.

P-Y - pacjento-lata.

LTE – wydłużona faza badań.

NMSC - nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry.

Wyniki bezpieczeństwa populacji leczonej w rzeczywistej praktyce klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 badań oceniających bezpieczeństwo terapii tofacytynibem u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Chen 2017, Lim 2017, Curtis 2016b, Xie 2016, Iwamoto 2017*.

Celem oceny większości badań była ocena ryzyka określonych zdarzeń niepożądanych – zakażenia HBV (*Chen 2017*), gruźlica (*Lim 2017*), zakażeń półpaścem lub opryszczką (*Curtis 2016b*) lub perforacji przewodu pokarmowego (*Xie 2016*) – w rzeczywistej praktyce klinicznej. Natomiast w badaniu *Iwamoto 2017* raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w badanej kohorcie pacjentów w toku 24-tygodniowej terapii. Punkty końcowe oceniane w poszczególnych badaniach włączonych do analizy zestawiono w tabeli poniżej.

- Zakażenia herpeswirusami - półpasiec i opryszczka

Tabela 50. Zapadalność na półpaśca oraz na półpaśca lub opryszczkę wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w rzeczywistej praktyce klinicznej (Curtis 2016b)

Punkt końcowy	Interwencja	P-Y	n zdarzeń	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
Półpasiec	ADA	bd.	bd.	1,95 (1,65; 2,31)
	CER	bd.	bd.	2,55 (2,04; 3,20)
	ETN	bd.	bd.	2,08 (1,77; 2,45)
	GOL	bd.	bd.	2,12 (1,53; 2,94)
	INF	bd.	bd.	2,71 (2,33; 3,08)
	RTX	bd.	bd.	2,67 (2,22; 3,22)
	TOC	bd.	bd.	2,48 (2,07; 2,98)
	TOFA	bd.	bd.	3,87 (2,82; 5,32)
	TOFA – analiza wrażliwości†	bd.	bd.	3,25 (2,30; 4,59)
Półpasiec lub opryszczka	ADA	6832,8	330	4,83 (4,34; 5,38)
	CER	2940,7	161	5,47 (4,69; 6,39)
	ETN	6995,8	335	4,79 (4,30; 5,33)
	GOL	1670,8	89	5,33 (4,33; 6,56)
	INF	8201,4	492	6,00 (5,49; 6,55)
	RTX	4044,2	220	5,44 (4,77; 6,21)
	TOC	4538,3	278	6,13 (5,45; 6,89)
	TOFA	972,9	74	7,61 (6,06; 9,55)

† w analizie wrażliwości zastosowano bardziej restrykcyjną definicję wystąpienia przypadku półpaśca, wymagającą zastosowania leku antywirusowego, co spowodowało obniżenie surowych IR o ok. 20% w każdej z porównywanych grup; wynik liczbowy podano w publikacji jedynie dla grupy tofacytyn bu.

P-Y - pacjento-lata.

LTE – wydłużona faza badań

W populacji chorych na RZS, leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, zapadalność na półpaśca była liczbowo najwyższa wśród pacjentów leczonych tofacytynibem; crIR = 3,87 (95% CI: 2,82; 5,32) / 100 P-Y. Surowy współczynnik zapadalności wśród chorych przyjmujących tofacytynib był wyższy od tego współczynnika oszacowanego dla komparatorów o od 1,4 (vs INF i RTX) do 2 (ADA) razy.

W tej samej populacji pacjentów zapadalność na półpaśca lub opryszczkę również największa była w grupie tofacytynibu; crIR = 7,61 (95% CI: 6,06; 9,55). Surowy współczynnik zapadalności wśród chorych przyjmujących tofacytynib był wyższy od tego współczynnika oszacowanego dla komparatorów o od 1,2 (vs TOC) do 1,6 (vs ADA i ETN) razy. Różnicę pomiędzy tofacytynibem a pozostałymi komparatorami autorzy badania opisują jako istotną.

- Gruźlica

Tabela 51. Zapadalność na gruźlicę wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w rzeczywistej praktyce klinicznej (Lim 2017)

Interwencja	N	n (%)	P-Y	crIR (/100 000 P-Y)	IRR (95% CI)†
2000–2011 r.					
ETA	335	10 (3,0)	1286,4	777,4	1
ADA	236	9 (3,8)	906	993,4	1,35 (0,73; 2,48)
GOL	0	-	-	-	-
TOC	0	-	-	-	-
TOFA	0	-	-	-	-
2012–2015 r.					
ETA	108	3 (2,8)	175,4	1710,6	1
ADA	96	2(2,1)	136,1	1469,1	1,09 (0,55; 2,19)
GOL	60	0 (0,0)	94	0	-
TOC	31	0 (0,0)	55,49	0	-
TOFA	11	0 (0,0)	1,91	0	-
2000–2015 r.					
ETA	443	13 (2,9)	1461,8	889,3	1
ADA	332	11 (3,3)	1042,1	1055,6	1,27 (0,76; 2,13)
GOL	60	0 (0,0)	94	0	-
TOC	31	0 (0,0)	55,5	0	-
TOFA	11	0 (0,0)	1,9	0	-

† z dopasowaniem wieku i płci.

P-Y - pacjento-lata.

LTE – wydłużona faza badań

W całej badanej populacji pacjentów stwierdzono wystąpienie 24 przypadków gruźlicy, z czego 11 w grupie ETA i 13 w grupie ADA. Nie obserwowano zachorowań wśród pacjentów leczonych tofacytynibem, tocilizumabem ani golimumabem. Należy jednak mieć na uwadze, że w analizowanej populacji chorych ekspozycja na tofacytynib (a także TOC i GOL) była znacznie mniejsza niż w grupach ETA i ADA.

• Zakażenie HBV

W kohorcie 116 pacjentów leczonych tofacytynibem, analizowanych w badaniu *Chen 2017* (Tajwan) zakażenie wirusem B zapalenia wątroby (HBV) na podstawie dodatnich wyników oznaczenia przeciwciał IgG na antygen rdzeniowy anty-HBV +/- anty-HBsAb stwierdzono u 69,8% (n = 81) – była to częstość porównywalna do stwierdzanej w populacji ogólnej Tajwanu (68,5%). Większość, tj. 75 (64,7%) zakażeń przebiegło przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem, a pozostałych 6 chorych (5,2%) spełniało kryteria rozpoznania nosicielstwa – tj. HBsAg(+) i prawidłowa aktywność ALT. Obserwację prowadzono przez 3-6 miesięcy.

W grupie 75 chorych po przebytym zakażeniu HBV wszyscy pacjenci spełniali kryteria wyleczonego zakażenia, zdefiniowane jako wcześniejsze zakażenie HBV z prawidłową aktywnością ALT, ale bez wykrywalnego DNA HBV lub HBsAg w surowicy. Żaden z nich nie został poddany terapii przeciwwirusowej. Obecność HBsAbs stwierdzono u 72% z nich, a u 70,7% powtarzane pomiary wykazywały obecność DNA HBV po leczeniu tofacytynibem. U żadnego pacjenta w tej grupie nie obserwowano reaktywacji HBV.

Do reaktywacji zakażenia HBV, zdefiniowanego jako 10-krotny wzrost miana wirusa, doszło u 2 (na 6) nosicieli HBV. Żaden z 2 wymienionych chorych nie otrzymał wyprzedzającego leczenia analogiem nukleozydowym. U jednego z tych 2 pacjentów podwyższona była aktywność ALT; ratunkowe leczenie enkantawirem doprowadziło do skutecznej redukcji miana wirusa i normalizacji aktywności ALT, co umożliwiło kontynuację leczenia tofacytynibem w skojarzeniu z csDMARDs.

• Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniu *Xie 2016* ocenie poddano ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (GIP – *gastrointestinal perforation*), ogółem oraz z podziałem na dolny i górny odcinek przewodu pokarmowego, związane ze stosowaniem w rzeczywistej praktyce klinicznej tofacytynibu oraz innych leków stosowanych w RZS – biologicznych DMARDs. W analizie uwzględniono wyłącznie rozpoznania GIP potwierdzone hospitalizacją z powodu tego rozpoznania.

W analizie porównawczej autorzy badania oszacowali względny hazard (HR) wystąpienia perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego związany z zastosowaniem rytuksymabu, tocilizumabu i tofacytynibu w porównaniu do dowolnego inhibitora TNF. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 52. Względne ryzyko perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego w rzeczywistej praktyce klinicznej; TOFA vs TNFi, RTX vs TNFi, TOC vs TNFi (Xie 2016)

Interwencja	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]	HR (95% CI)† vs TNFi
RTX	0,48 (0,06; 1,75)	0,93 (0,22; 4,00)
TOC	1,26 (0,73; 2,18)	2,51 (1,31; 4,80)
TOFA	0,86 (0,10; 3,60)	1,94 (0,49; 7,65)
TNFi (dowolny)	0,46 (0,35; 0,58)	nd.

† analiza wieloczynnikowa, dopasowana względem wieku, płci, chorób współistniejących (cukrzyca, choroba wrzodowa, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie uchyłków i inne zaburzenia żołądka i jelit), liczba stosowanych leków biologicznych, NSAIDs, doustnych GKS, leków przeciwkrzepliwych i inhibitorów pompy protonowej.

P-Y - pacjento-lata.

LTE – wydłużona faza badań

Analiza wieloczynnikowa przeprowadzona przez autorów badania wykazała, że zastosowanie tofacytynibu nie wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu do leczenia dowolnym inhibitorem TNF. Niemniej odnotowano liczbowe zwiększenie tego ryzyka; HR = 1,94 (95% CI: 0,49; 7,65). Z kolei stosowanie tocilizumabu związane było z ponad 2,5-krotnym wzrostem ryzyka analizowanego zdarzenia chorobowego w porównaniu do stosowania TNFi i wzrost ten był istotny statystycznie; HR = 2,51 (95% CI: 1,31; 4,80).

- **Pełny profil AEs dla terapii 24-tygodniowej**

W publikacji z badania *Iwamoto 2017* raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w analizowanym, 24-tygodniowym okresie leczenia tofacytynibem. Obserwowane częstości AEs przedstawiono w tabeli.

Tabela 53. Zdarzenia niepożądane u leczonych tofacytynibem 5 mg w praktyce klinicznej przez 24 tygodnie (Iwamoto 2017)

Punkt końcowy		TOFA 5 mg, N = 70 n (%) [*]
Zdarzenie niepożądane (jakiegokolwiek)		14 (20,0)
Zakażenia	Półpasiec	5 (7,1)
	Zapalenie płuc	3 (4,3)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (2,9)
	Posocznica	1 (1,4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	1 (1,4)
	Biegunka	1 (1,4)
Choroby nowotworowe	Rak ślinianki przyusznej	1 (1,4)
Zaburzenia skóry	Wysypka	1 (1,4)
Przerwanie leczenia tofacytynibem z powodu AE		4 (5,7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie chorych na RZS, leczonych w praktyce klinicznej tofacytynibem przez 24 tygodnie, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 20% pacjentów (1 lub 2 AEs na jednego pacjenta). Profil obserwowanych AEs był zgodny z oczekiwanym – najczęściej występowały zakażenia, a wśród nich – półpasiec (7,1%). Do zakażenia półpaścem doszło w okresie 10-22 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U wszystkich 5 chorych, u których stwierdzono półpaśca, infekcja została opanowana w ciągu 3 tygodni, po których leczenie tofacytynibem zostało wznowione.

Ponadto u 4,3% chorych doszło do zapalenia płuc, a u 2,9% wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych. Pozostałe AEs, w tym 1 przypadek nowotworu (rak ślinianki przyusznej), odnotowywano u pojedynczych pacjentów (1,4%).

Leczenie tofacytynibem zostało zakończone z powodu zdarzenia niepożądanego u 4 chorych (5,7%).

Tofacytynib w azjatyckiej populacji – faza wydłużona badań RCT

Ogółem, w trakcie całej fazy LTE zdarzenia niepożądane odnotowano u 97,9% chorych, w tym ciężkie AEs u 28,6%. AEs były przyczyną zakończenia leczenia u 24,3% pacjentów, w tym z powodu ciężkich SAEs leczenie zakończyło 15,4% chorych. U ponad połowy chorych konieczna była redukcja dawki TOFA lub jego czasowe wstrzymanie, którego przyczyną były AEs.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z 6 wielośrodkowych, kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby trwających od 6 do 24 miesięcy (badania fazy I–VI). Łącznie 6194 pacjentów (w badaniach fazy I, II i III oraz długoterminowych badaniach przedłużonych) zostało poddanych leczeniu dowolną dawką produktu Xeljanz. Średni okres leczenia wynosił 3,13 lat, a łączna całkowita ekspozycja na lek przy nawet 8 latach ciągłej ekspozycji na produkt Xeljanz wyniosła 19405,8 pacjento-lat.

Wszyscy uczestnicy badań chorowali na RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Średnia wieku pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach klinicznych produktu Xeljanz wynosiła 52,1 lat, a 83,2% stanowiły kobiety.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami związanymi ze stosowaniem produktu Xeljanz były: zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, zakażenie układu moczowego, zapalenie uchyłków oraz zapalenie wyrostka robaczkowego. Spośród zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem produktu Xeljanz zgłaszano: gruźlicę i inne zakażenia prątkami i kryptokokami, histoplazmozę, kandydozę przełyku, półpaśca obejmującego wiele dermatomów, zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem BK oraz listeriozę. U niektórych pacjentów stwierdzono rozsiane, a nie miejscowe ogniska chorobowe. Istnieje również możliwość wystąpienia innych ciężkich zakażeń, które nie były zgłaszane w badaniach klinicznych (np. kokcydiidomikozy).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas pierwszych 3 miesięcy w kontrolowanych badaniach klinicznych były: ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej,

biegunka, nudności i nadciśnienie tętnicze (działania niepożądane leku w oparciu o wszystkie okresy badań klinicznych).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych w ciągu pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo lub MTX wynosił 3,8% u pacjentów przyjmujących produkt Xeljanz. Najczęstszymi zakażeniami powodującymi przerwanie leczenia były półpasiec i zapalenie płuc.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 54. Działania niepożądane na podstawie ChPL Xeljanz 2017

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Zapalenie płuc, Grypa, Półpasiec, Zakażenie dróg, moczowych, Zapalenie zatok, Zapalenie oskrzeli, Zapalenie gardła	Posocznica, Gruźlica, Pneumokokowe zapalenie płuc, Bakteryjne zapalenie płuc, Zapalenie uchyłków, Odmiedniczkowe zapalenie nerek, Zapalenie tkanki łącznej, Bakteryjne zapalenie stawów, Opryszczka zwykła, Wirusowe zapalenie żołądka i jelit, Zakażenie wirusowe	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego, Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych, Posocznica moczowa, Gruźlica rozsiana, Martwicze zapalenie powięzi, Bakteriemia, Bakteriemia gronkowcowa, Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Zapalenie mózgu, Mykobakterioza atypowa, Zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium avium complex</i> , Zakażenie wirusem cytomegalii
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	-	Nieczerniakowe nowotwory skóry	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Leukopenia, Niedokrwistość	Limfopenia, Neutropenia	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Dyslipidemia, Hiperlipidemia	Odwodnienie	-
Zaburzenia psychiczne	-	Bezsenność		-
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy	Parestezje	-
Zaburzenia naczyniowe	--	Nadciśnienie tętnicze		-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Kaszel	Niedrożność zatok	-
Zaburzenia żołądka i jelit	--	Ból brzucha, Wymioty, Biegunka, Nudności, Nieżyt błony śluzowej żołądka, Niestrawność	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	Stłuszczenie wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka	Rumień, Świąd	-

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	--	Ból mięśniowo-szkieletowy, Ból stawów	Obrzęk stawów, Zapalenie ścięgien	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Gorączka, Obrzęk obwodowy, Zmęczenie	-	-
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, Zwiększenie masy ciała, Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferaz, Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, Zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	-	Naciągnięcie więzadła, Nadwyżęcenie mięśni	-

Opis wybranych działań niepożądanych

- **Ogólne zakażenia**

W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy odsetek zakażeń w okresie od 0 do 3 miesięcy w grupach pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w monoterapii w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ogółem 616 pacjentów) oraz 10 mg dwa razy na dobę (ogółem 642 pacjentów) wyniósł odpowiednio 16,2% (100 pacjentów) i 17,9% (115 pacjentów), w porównaniu do 18,9% (23 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo (ogółem 122 pacjentów). W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami DMARD odsetek zakażeń w okresie od 0 do 3 miesięcy w grupach pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ogółem 973 pacjentów) oraz 10 mg dwa razy na dobę (ogółem 969 pacjentów) w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wyniósł odpowiednio 21,3% (207 pacjentów) i 21,8% (211 pacjentów), w porównaniu do 18,4% (103 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z DMARD (ogółem 559 pacjentów).

Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami były: zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie jamy nosowo-gardłowej (odpowiednio 3,7% i 3,2%).

Całkowity wskaźnik zakażeń dla produktu Xeljanz w badaniu długotrwałego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na ten produkt (w sumie 4867 pacjentów) wyniósł 46,1 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat (odpowiednio 43,8 i 47,2 pacjenta dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę). W przypadku pacjentów stosujących Xeljanz w monoterapii (ogółem 1750 pacjentów) zakażenia wystąpiły u 48,9 i 41,9 pacjenta na 100 pacjento-lat dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio. U pacjentów stosujących leki DMARD w ramach leczenia podstawowego (ogółem 3117 pacjentów) zakażenia wystąpiły u 41,0 i 50,3 pacjenta na 100 pacjento-lat dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

- **Ciężkie zakażenia**

W kontrolowanych badaniach klinicznych, które prowadzono przez okres 6 miesięcy i 24 miesięcy, ciężkie zakażenia w grupie pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w monoterapii w dawce 5 mg dwa razy na dobę wystąpiły u 1,7 pacjenta na 100 pacjento-lat. W grupie pacjentów stosujących produkt Xeljanz w monoterapii w dawce 10 mg dwa razy na dobę ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,6 pacjenta na 100 pacjento-lat, w grupie otrzymującej placebo nie było zdarzeń tego typu, natomiast w grupie otrzymującej MTX ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,9 pacjenta na 100 pacjento-lat obserwacji.

W badaniach klinicznych trwających 6, 12 lub 24 miesiące, ciężkie zakażenia w grupach pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w dawkach 5 mg dwa razy na dobę oraz 10 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wystąpiły u odpowiednio 3,6 i 3,4 pacjenta na 100 pacjento-lat, natomiast w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z DMARD u 1,7 pacjenta na 100 pacjento-lat obserwacji.

W badaniu długoterminowego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na produkt leczniczy Xeljanz ciężkie zakażenia w grupach pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę wystąpiły ogólnie u odpowiednio 2,4 i 3,0 pacjenta na 100 pacjento-lat obserwacji. Najczęściej występującymi ciężkimi zakażeniami były: zapalenie płuc, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie uchyłków. Zgłaszano przypadki zakażeń oportunistycznych.

- *Ciężkie zakażenia u pacjentów w podeszłym wieku*

Spośród 4271 pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach I–VI, ogółem 608 pacjentów z RZS było w wieku 65 lat i starszych, w tym 85 pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Częstość występowania ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych produktem Xeljanz była większa niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,8 pacjenta na 100 pacjento-lat w porównaniu do 2,4 pacjenta na 100 pacjento-lat, odpowiednio). Na ogół zakażenia częściej występują u pacjentów w podeszłym wieku, więc podczas leczenia pacjentów z tej populacji należy zachować ostrożność.

- *Reaktywacja wirusa*

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Xeljanz zaobserwowano, że półpasiec występował częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego i koreańskiego niż w innych populacjach pacjentów, jak również częściej u pacjentów z długotrwałym RZS, którzy wcześniej otrzymywali dwa lub więcej biologiczne leki z grupy DMARD. U pacjentów, u których całkowita liczba limfocytów (ALC) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³ może wystąpić zwiększone ryzyko półpaśca.

Lipidy

Zwiększone wartości parametrów lipidowych (cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów) zostały odnotowane po raz pierwszy po miesiącu od rozpoczęcia stosowania produktu XELJANZ w prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych badaniach klinicznych RZS. Zwiększenie wartości zaobserwowano w tym punkcie czasowym, a w dalszym okresie badania pozostawały one niezmiennie. Zmiany w parametrach lipidowych od rozpoczęcia do zakończenia badania (6–24 miesiące) w kontrolowanych badaniach klinicznych RZS są przedstawione poniżej:

- W 12. miesiącu średnia wartość LDL w grupie pacjentów otrzymujących XELJANZ w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 15%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 16%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 19%.
- W 12. miesiącu średnia wartość HDL w grupie pacjentów otrzymujących XELJANZ w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 17%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 18%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 19%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%. Po przerwaniu leczenia produktem XELJANZ stężenie lipidów powracało do wartości wyjściowej.

Badania enzymów wątrobowych

Potwierdzone zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, trzykrotnie przekraczające górną granicę normy (3 × GGN), obserwowano niezbyt często. U pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmiana schematu leczenia, taka jak zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego leku z grupy DMARD, przerwanie stosowania produktu XELJANZ lub zmniejszenie dawki produktu XELJANZ, spowodowała zmniejszenie lub unormowanie aktywności enzymów wątrobowych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia produktem XELJANZ przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów, u których występuje lub występował nowotwór złośliwy inny niż skutecznie wyleczony nieczerniakowy rak skóry lub w przypadku rozważania kontynuacji leczenia produktem XELJANZ pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy. Istnieje prawdopodobieństwo, że produkt XELJANZ negatywnie wpływa na mechanizmy układu odpornościowego, które chronią przed rozwojem nowotworów złośliwych.

U pacjentów leczonych produktem XELJANZ obserwowano przypadki występowania chłoniaka. U pacjentów z RZS, zwłaszcza z wysoce aktywną postacią choroby, może wystąpić większe (nawet kilkakrotnie) niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju chłoniaka. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy XELJANZ wpływa na rozwój chłoniaka.

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki występowania innych nowotworów złośliwych, między innymi raka płuca, raka piersi, czerniaka, raka prostaty i raka trzustki.

Nieczerniakowy rak skóry

U pacjentów leczonych produktem XELJANZ zgłaszano występowanie nieczerniakowego raka skóry. U pacjentów, którzy znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka raka skóry, zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zachowanie ostrożności zaleca się również u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc w wywiadzie, ponieważ mogą być oni bardziej podatni na zakażenia. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych produktem XELJANZ zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (niektóre zakończone zgonem), jednak rola hamowania aktywności kinaz janusowych (JAK) w zgłoszonych przypadkach nie jest znana. Wiadomo, że pacjenci pochodzenia azjatyckiego z RZS znajdują się w grupie większego ryzyka śródmiąższowej choroby płuc, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Perforacja żołądka i jelit

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania perforacji żołądka i jelit, jednak rola hamowania JAK nie jest w nich znana. U pacjentów, którzy mogą należeć do grupy zwiększonego ryzyka perforacji żołądka i jelit należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu XELJANZ (np. u pacjentów z zapaleniem uchyłków w wywiadzie, pacjentów stosujących jednocześnie kortykosteroidy i(lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne). Pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony jamy brzusznej, należy jak najszybciej poddać badaniom w kierunku wczesnego rozpoznania perforacji żołądka i jelit.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Pacjenci z RZS znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i w związku z tym w ramach standardowej opieki zdrowotnej należy u nich kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił wyniki badania Yamanaka 2016 opisującego zastosowanie tofacytynibu w azjatyckiej populacji. Badanie Yamanaka 2016 (A3921041, NCT00661661) było wieloośrodkową próbą kliniczną, stanowiącą otwartą fazę wydłużoną (*open-label LTE*) do 3 badań RCT dla tofacytynibu, prowadzoną w 56 ośrodkach Japonii. Data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego – 25 grudnia 2013 r. Do badania włączono pacjentów uczestniczących w badaniach w Japonii:

- badaniu dla monoterapii tofacytynibu w dawce 1-15 mg BID: *Tanaka 2015* (A3921040, NCT00687193),
- oraz dwóch badaniach dla tofacytynibu w dawce 1-10 mg BID w skojarzeniu z MTX: *Tanaka 2011* (A3921039, NCT00603512) i *ORAL Scan* (A3921044, NCT00847613).

Szczegółowe wyniki oraz opis dla badania Yamanaka 2016 znajduje się w rozdziale „1.7 Tofacytynib w azjatyckiej populacji – faza wydłużona badań RCT” AKL wnioskodawcy.

W trakcie weryfikacji AKL wnioskodawcy odnaleziono dodatkowe badania spełniające kryteria włączenia do poszerzonej analizy bezpieczeństwa:

- R Fleischmann 2017; Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. RMD Open 2017;3 (data odcięcia 14 styczeń 2016)
- Wollenhaupt J; Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in open-label, long-term 2017 – abstrakt konferencyjny ACR/ARHP Annual Meeting (data odcięcia marzec 2017)

Badania Fleischmann 2017 i Wollenhaupt J 2017 stanowią kontynuację między innymi badania opisanego w publikacji Yamanaka 2016 (NCT00661661). W związku z czym przedstawiono szczegółowe wyniki z publikacji Fleischmann 2017, przedstawiającej wyniki w najdłuższym horyzoncie.

Wollenhaupt J; Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in open-label, long-term 2017 – abstrakt konferencyjny ACR/ARHP Annual Meeting (data odcięcia marzec 2017)

Metody: W badaniu wykorzystano dane z 2 otwartych badań (NCT00413699 i NCT00661661) obejmujących pacjentów leczonych tofacytynibem w ramach badań 1, 2, 3 fazy. Pacjenci otrzymywali TOFA w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy dziennie w monoterapii lub w skojarzeniu z csDMRDs. Pierwszorzędownym punktem końcowym były działania niepożądane oraz potwierdzone laboratoryjnie dane dotyczące bezpieczeństwa. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczą skuteczności klinicznej mierzonej ACR (20, 50, 70), DAS28, HAQ-DI i CDAI (Clinical Disease Activity Index).

Wyniki: 4967 pacjentów było leczonych TOFA (średni [maksymalny] okres: 3,5 [9,4] lat). Całkowity okres ekspozycji na TOFA 17738,5 pacjento-lat, 76,4% pacjentów utrzymało swoją początkową dawkę. 2518 (50,7%) pacjentów zrezygnowało z powodu: działań niepożądanych 23,9%, niewystraczącej odpowiedzi na leczenie 3,6%. Najczęstsze działania niepożądane: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (69,6%, EAER: 19,71), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe / tkanki łącznej (40,3%, EAER: 11,4). Najbardziej powszechne działania niepożądane: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (19,1%, EAER: 5,41), zakażenia górnych dróg oddechowych (17,9%, EAER: 5,07), zapalenie oskrzeli (12,6%, EAER: 3,58) i zakażenie dróg moczowych (12,5%, EAER: 3,55). Powyższe wyniki wyrażono jako częstość zdarzeń skorygowaną stopniem ekspozycji (EAER – exposure-adjusted event rate) na 100 pacjento-lat. Poważne działania niepożądane i poważne infekcje wystąpiły odpowiednio u 29,4% i 8,9% pacjentów. Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem NMSC) były raportowane u 3% pacjentów. Współczynnik zapadalności dla poważnych działań niepożądanych, poważnych infekcji i nowotworów złośliwych przez 114 miesięcy nie wzrósł w porównaniu do tych raportowanych w ciągu 105 miesięcy.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu chorych na RZS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *U.S. Food and Drug Administration*).

Komunikaty URPL

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Komunikaty EMA

W serwisie internetowym EMA zidentyfikowano informację o rekomendacji Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) dotyczącej tofacytynibu. Zalecono dostarczenie przez Podmiot Odpowiedzialny dodatkowych informacji dotyczących występowania u chorych leczonych tofacytynibem obrzęku naczynioruchowego, do dnia 27 września 2017 r. Nie zalecono dokonania zmian w charakterystyce produktu leczniczego Xeljanz. Ponadto lek Xeljanz znajduje się w wykazie produktów leczniczych podlegających standardowej procedurze dodatkowego monitorowania bezpieczeństwa, z uwagi na zawartość nowej substancji czynnej.

W serwisie internetowym FDA odnaleziono archiwalny dokument opisujący zasady minimalizacji ryzyka *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS) w związku z wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Xeljanz w 2012 r. – ostatnia modyfikacja z 2015 r (*FDA 2015*). Celem REMS było ograniczenie ryzyka ciężkich zakażeń, nowotworów, chorób limfoproliferacyjnych, podwyższenia stężenia cholesterolu i niskiego poziomu białych krwinek u chorych leczonych tofacytynibem. Ponadto każdy pacjent rozpoczynający bądź kontynuujący leczenie tofacytynibem lub jego opiekun powinien otrzymać dokument *Xeljanz Medication Guide*.

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/07/WC500232408.pdf.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/10/WC500150868.xls.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf.

Tabela 55. Ryzyka związane ze stosowaniem tofacytynibu, wyszczególnione w informacjach dotyczących bezpieczeństwa w USA (FDA 2015)

Ciężkie zakażenia	Nowotwory i choroby limfoproliferacyjne	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni produktem Xeljanz są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych, wywołanych patogenami oportunistycznymi; chorzy, u których takie zakażenia wystąpiły w większości stosowali jednocześnie leki immunosupresyjne, jak metotreksat lub kortykosteroidy należy unikać stosowania leku Xeljanz u chorych z aktywnym zakażeniem, w tym miejscowym; w przypadku rozwoju ciężkiego zakażenia należy wstrzymać podawanie leku do momentu opanowania zakażenia przed rozpoczęciem stosowania leku Xeljanz powinno zostać przeprowadzone badanie na obecność utajonej gruźlicy; w przypadku wyniku dodatniego podanie Xeljanz powinno być poprzedzone rozpoczęciem leczenia gruźlicy; wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem obecności aktywnej gruźlicy w badaniach klinicznych obserwowano przypadki reaktywacji wirusów; przed rozpoczęciem leczenia produktem Xeljanz należy przeprowadzić badanie przesiewowe na obecność wirusowego zapalenia wątroby leczenie lekiem Xeljanz związane jest ze zwiększonym ryzykiem półpaśca i wydaje się być wyższe u pacjentów leczonych w Japonii 	<ul style="list-style-type: none"> przed rozpoczęciem leczenia produktem Xeljanz u chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową (inną niż skutecznie leczony nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry) lub rozważając kontynuację leczenia u chorych, u których doszło do rozwoju nowotworu złośliwego należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka; u chorych leczonych lekiem Xeljanz obserwowano zachorowania na chłoniaka i inne nowotwory złośliwe w 7 kontrolowanych badaniach u chorych na RZS rozpoznano 11 przypadków guzów litych i 1 przypadek chłoniaka na 3328 chorych leczonych lekiem Xeljanz +/- DMARD, w porównaniu do 0 guzów litych i 0 chłoniaków u 809 chorych otrzymujących placebo +/- DMARD w pierwszym roku terapii; przypadki chłoniaków i guzów litych były również obserwowane w fazach wydłużonych badań klinicznych w badaniach fazy IIB u chorych po przeszczepie nerek <i>de novo</i>, którzy zostali poddani indukcyjnej terapii bazyl ksymbabem, wysoką dawką kortykosteroidów i preparatami kwasu mykofenolowego, poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna związana z wirusem Epstein-Barr wystąpiła u 5 na 218 chorych leczonych lekiem Xeljanz (2,3%), w porównaniu do 0 ze 111 leczonych cyklosporyną u chorych leczonych lekiem Xeljanz obserwowano przypadki nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry, które zostały zidentyfikowane jako działanie niepożądane leku (<i>adverse drug reaction</i>); u chorych, w przypadku których ryzyko nowotworu złośliwego skóry jest podwyższone zalecane jest dokonywanie okresowej oceny skóry 	<p>w związku z nieprawidłowościami obserwowanymi w badaniach klinicznych III fazy u leczonych tofacytynibem, monitorowaniu powinny podlegać poziomy limfocytów, neutrofilii, hemoglobiny i lipidów</p>

Źródło:

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm330290.pdf>

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2016/203214orig1s013ltr.pdf

W odnalezionym dokumencie FDA z 2016 r. przedstawiającym informację o produkcie Xeljanz zawarto ostrzeżenie dotyczące poważnych zakażeń i nowotworów u pacjentów stosujących lek Xeljanz

Poważne zakażenia

Pacjenci leczeni produktem Xeljanz są narażeni na większe ryzyko rozwoju poważnych infekcji, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub śmierci. Większość pacjentów, u których rozwinęły się te infekcje, przyjmowała jednocześnie leki immunosupresyjne, takie jak metotreksat lub kortykosteroidy. W przypadku stwierdzenia poważnego zakażenia zaleca się przerwanie terapii aż do czasu kontroli zakażenia..

Zgłaszane infekcje obejmują:

- aktywną gruźlicę, która może występować w chorobie płucnej lub pozapłucnej;
- inwazyjne zakażenia grzybicze, w tym kryptokokooza i pneumokostoza;
- bakteryjne, wirusowe i inne infekcje spowodowane oportunistycznymi patogenami.

Ryzyko i korzyści leczenia produktem XELJANZ powinny być rozważone przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniami, a pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń w trakcie i po leczeniu tofacytynibem, z uwzględnieniem możliwości rozwoju gruźlicy u pacjentów, u których uzyskano wynik negatywny dla latentnego zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii.

Nowotwory

U pacjentów leczonych chłoniakiem obserwowano chłoniaka i inne nowotwory złośliwe. Potransplantacyjne wirusowe zaburzenie limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina Barra obserwowano ze zwiększoną częstością u pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych lekiem XELJANZ i jednocześnie innymi lekami immunosupresyjnymi.

Źródło:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208246orig1s000lbl.pdf

Wnioski z raportów PSUR

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu (TOFA) (Xeljanz) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

Wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednie (PLC, ADA) oraz porównanie pośrednie z wszystkimi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w ramach programu lekowego (ADA, CER, ETN, INF, GOL, RTX, TOC). Najważniejszym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań z wynikami dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W żadnym badaniu randomizowanym dla TOFA nie występowało kryterium niepowodzenia terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/ lekami immunosupresyjnymi. Najczęściej kryteria włączenia do badań odnosiły się do: niewystarczającej odpowiedzi na MTX, MTX podawanego w stabilnej dawce lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie jednym nie biologicznym lub biologicznym DMARDs. Ponadto, AKL wnioskodawcy nie zawierała danych dotyczących skuteczności TOFA w grupie chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

Dowody na skuteczność kliniczną (ORAL Step, ORAL Solo, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Fleischman 2012, Kremer 2009, Tanaka 2011 i Tanaka 2015) dowodzą że TOFA+/-MTX jest bardziej efektywny w porównaniu do standardowych DMARDs w leczeniu RZS od umiarkowanej do ostrej postaci u pacjentów nieodpowiadających na leczenie na standardowe lub biologiczne DMARDs. W ocenie remisji choroby i ocenie uzyskania niskiej aktywności choroby (w skali SDAI, DAS28) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść TOFA+/-MTX w porównaniu do PLC+/-MTX. Dowody z badań klinicznych (ORAL Strategy i ORAL Standard) pokazują że TOFA+MTX jest nie gorszy w porównaniu do ADA+MTX u pacjentów nieodpowiadających na leczenie csDMARDs. W ocenie remisji choroby i ocenie uzyskania niskiej aktywności choroby (w skali SDAI, DAS28) niewykazano istotnych statystycznie różnic. Natomiast wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących, że tofacytynib w monoterapii jest nie gorszy niż tofacytynib z metotreksatem, adalimumab w monoterapii albo adalimumab z metotreksatem

Analiza bezpieczeństwa zawarta w ChPL została przeprowadzona w oparciu o dane pochodzą z 6 wielośrodkowych, kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby trwających od 6 do 24 miesięcy (badania fazy I–VI). Łącznie 6194 pacjentów (w badaniach fazy I, II i III oraz długoterminowych badaniach przedłużonych) zostało poddanych leczeniu dowolną dawką produktu Xeljanz. Średni okres leczenia wynosił 3,13 lat, a łączna całkowita ekspozycja na lek przy nawet 8 latach ciągłej ekspozycji na produkt Xeljanz wyniosła 19405,8 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami związanymi ze stosowaniem produktu Xeljanz były: zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, zakażenie układu moczowego, zapalenie uchyłków oraz zapalenie wyrostka robaczkowego. Spośród zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem produktu Xeljanz zgłaszano: gruźlicę i inne zakażenia prątkami i kryptokokami, histoplazmozę, kandydozę przełyku, półpaśca obejmującego wiele dermatomów, zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem BK oraz listeriozę. U niektórych pacjentów stwierdzono rozsiane, a nie miejscowe ogniska chorobowe. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas pierwszych 3 miesięcy w kontrolowanych badaniach klinicznych były: ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, biegunka, nudności i nadciśnienie tętnicze (działania niepożądane leku w oparciu o wszystkie okresy badań klinicznych).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych w ciągu pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo lub MTX wynosił 3,8% u pacjentów przyjmujących produkt Xeljanz. Najczęstszymi zakażeniami powodującymi przerwanie leczenia były półpasiec i zapalenie płuc.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono przegląd wyniki 7 badań bez randomizacji, których celem była pogłębiona ocena bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w leczeniu reumatoidalnego

zapalenia stawów w łącznej populacji chorych uczestniczących w programie badań klinicznych tego leku: *Cohen 2014, Winthrop 2014, Winthrop 2016, Curtis 2016a, Charles-Schoeman 2016, Cohen 2017 i Curtis 2017*. Najczęściej notowanym zdarzeniem niepożądanym (związanym lub niezwiązanym z zastosowanym leczeniem) były: zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg oddechowych; w klasyfikacji układów i narządów obserwowane AEs były najczęściej klasyfikowane jako „zakażenia i zarażenia pasożytnicze”. Do najczęściej notowanych przyczyn zgonów należały zakażenia, nowotwory złośliwe i zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Dodatkowo w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa tofacytynibu w RZS przedstawiono przegląd opracowań wtórnych (*Maneiro 2017, Tarp 2017, Strand 2015, Souto 2015, Souto 2014, Salgado 2014*). Wyniki przeglądów wskazują, że w badaniach interwencyjnych przeprowadzonych w populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności częstości ciężkich zakażeń wśród leczonych tofacytynibem pozostają w zakresie wartości raportowanych dla biologicznych DMARDs, z kolei częstość hipercholesterolemii i podwyższenia stężenia kinazy kreatynowej we krwi była istotnie wyższa niż w grupach kontrolnych. Autorzy prac wtórnych zwracają uwagę na ograniczoną możliwość oceny ryzyka zdarzeń rzadkich i/lub wymagających długiej ekspozycji na lek na podstawie dostępnych badań klinicznych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej oceniono efektywność kosztową stosowania tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w przedmiotowej populacji w porównaniu z wszystkimi siedmioma lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*”: adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, rytuksymabem i tocilizumabem.

Perspektywa

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent). Koszty uwzględnione w niniejszej analizie są kosztami płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) są zatem równe oszacowaniom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

Technika analityczna

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, w ramach której oszacowane zostały koszty jakie generuje leczenie jednego pacjenta w horyzoncie czasowym analizy w przypadku zastosowania tofacytynibu oraz każdej z technologii opcjonalnych (komparatorów).

Komentarz AOTMiT: Decyzję o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawca uzasadnił brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a komparatorami (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, tocilizumab, rytuksymab) w ocenie kluczowych punktów końcowych, jednakże przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są terapeutycznie równorzędne. Stanowisko AOTMiT przedstawiono w rozdziale 5.3.1. *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.*

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy przyjęto na poziomie 18 miesięcy.

Model

Oszacowanie kosztów leczenia z zastosowaniem tofacytynibu oraz komparatorów przeprowadzono z wykorzystaniem prostego modelu ekonomicznego. W modelu możliwe jest przeprowadzenie obliczeń dla horyzontu wynoszącego maksymalnie 104 tygodnie (2 lata) od momentu rozpoczęcia leczenia tofacytynibem/komparatorem w ramach programu lekowego leczenia RZS.

Ze względu na krótki horyzont czasowy w modelu nie uwzględniono śmiertelności związanej z reumatoidalnym zapaleniem stawów ani śmiertelności z innych przyczyn.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie założono porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego RZS.

Uwagi do przyjętego przez wnioskodawcę założenia przedstawiono w rozdziale 5.3.2. *Ocena danych wejściowych do modelu.*

Uwzględnione koszty

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty:

- koszty kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego RZS;
- koszty jednostkowe leków: tofacytynib oraz leki aktualnie stosowane w ramach programu lekowego RZS;
- koszty jednostkowe podania leków;
- koszty jednostkowe monitorowania w ramach programu lekowego RZS.

Koszty jednostkowe leków aktualnie stosowanych w ramach programu lekowego RZS ustalono w oparciu o analizę danych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań oraz kwoty refundacji w okresie od 01.2016 do 05.2017.

Komentarz AOTMiT: w ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła aktualizację kosztów leków aktualnie stosowanych w ramach programu lekowego RZS na podstawie komunikatu NFZ DGL za okres 01-12.2017.

Wnioskodawca ponadto przyjął, że w związku z założonym brakiem istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz brakiem istotnych różnic w odsetkach stosujących leki towarzyszące, nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych ani kosztów leków towarzyszących, gdyż są to koszty nieróżniące.

Tabela 56. Wnioskowana cena produktu leczniczego Xeljanz. W nawiasie przedstawiono wartości z RSS

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Dawka	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Koszt za 1 mg
Xeljanz	Tofacytyn b	5 mg	56 tabl.				

Tabela 57. Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie lekowym leczenia RZS

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Wysokość limitu finansowania	Liczba mg w opakowaniu jednostkowym	Kwota refundacji za 1 mg leku*	Średnia kwota refundacji za 1 mg substancji**
Leki aktualnie stosowane w ramach programu lekowego leczenia RZS					
Adalimumab	Humira	4 363,63 zł	80 mg	51,87 zł	41,64 zł
	Humira	4 363,63 zł	80 mg	41,62 zł	
Certolizumab pegol	Cimzia	4 225,28 zł	400 mg	5,28 zł	5,28 zł
Etanercept	Benepali	3 146,85 zł	200 mg	13,07 zł	14,76 zł
	Benepali	3 146,85 zł	200 mg	13,07 zł	
	Enbrel	3 146,85 zł	200 mg	14,98 zł	
	Enbrel	3 146,85 zł	200 mg	14,87 zł	
	Enbrel	1 573,43 zł	100 mg	15,73 zł	
	Enbrel	629,37 zł	40 mg	15,73 zł	
Golimumab	Simponi	3 881,68 zł	50 mg	67,02 zł	67,02 zł
Infliksymab	Inflectra	1 508,22 zł	100 mg	11,32 zł	11,30 zł
	Remicade	1 508,22 zł	Dane NFZ nie wykazały refundacji w okresie 6 miesięcy (12.2016-05.2017), w związku z czym produkt leczniczy nie został uwzględniony w obliczeniu średniej kwoty refundacji inflksymabu.		

	Remsima	1 508,22 zł	100 mg	11,29 zł	
Rytuksymab	MabThera	2 567,26 zł	200 mg	9,56 zł	9,55 zł
	MabThera	6 418,15 zł	500 mg	9,55 zł	
Tocilizumab	RoActemra	1 474,20 zł	200 mg	5,28 zł	5,28 zł
	RoActemra	2 948,40 zł	400 mg	5,28 zł	
	RoActemra	589,68 zł	80 mg	5,28 zł	

* Iloraz jednostkowej kwoty refundacji przyjętej w analizie ekonomicznej.

** Średnia kwota refundacji za 1 mg leku ważona liczbą zrefundowanych mg.

Tabela 58. Koszty jednostkowe podania lub wydania leków w ramach programu lekowego RZS

Lek	Droga podania ¹	Tryb podania /wydania leku ²	Częstotliwość podania/wydania leku ²	Nazwa świadczenia ³	Koszt jednorazowego podania/wydania leku
Tofacytynib	doustnie	wydanie w ramach wizyty ambulatoryjnej	raz na 12 tygodni	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł ³
Adalimumab	wstrzyknięcie podskórne				
Certolizumab pegol					
Etanercept					
Golimumab					
Infliksymab	wlew dożylny	podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej	zgodnie ze schematem dawkowania: tygodnie 0. 2. i 6. a następnie co 8 tygodni	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 zł ³ /jedno podanie
Rytuksymab			zgodnie ze schematem dawkowania: 1. cykl leczenia: 1 000 mg, w tygodniach 0. i 2. Kolejne cykle: nie wcześniej niż 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu		
Tocilizumab			zgodnie ze schematem dawkowania: 8 kg mc. raz na cztery tygodnie		

¹ Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych: *ChPL Xeljanz*, *ChPL Benepali*, *ChPL Cimzia*, *ChPL Enbrel*, *ChPL Humira*, *ChPL Inflectra*, *ChPL MabThera*, *ChPL Remicade*, *ChPL Remsima*, *ChPL RoActemra*, *ChPL Simponi*.

² Przyjęto, że leki podawane doustnie lub w formie wstrzyknięć podskórnych są wydawane pacjentom w ramach wizyty ambulatoryjnej (pacjent otrzymuje liczbę dawek odpowiadającą 3-miesięcznej terapii). W przypadku leków podawanych w formie wstrzyknięć podskórnych pacjent aplikuje lek samodzielnie po uprzednim przeszkoleniu przez personel medyczny w ramach pierwszej wizyty ambulatoryjnej związanej z wydaniem leku (założenie to jest zgodne ze schematami dawkowania opisanymi w charakterystykach produktów leczniczych podawanych w formie wstrzyknięć podskórnych). Leki podawane w formie wlewu dożylnego wymagają podania w formie hospitalizacji (przyjęto, że jest to hospitalizacja jednodniowa).

³ W oparciu o Załącznik nr 2 (NFZ 19/07/2017/2) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.

Użyteczności stanów zdrowia

W niniejszej analizie nie oszacowano użyteczności stanów zdrowia. Wnioskodawca przyjął, że ze względu na porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu z komparatorami, użyteczności stanów zdrowia są wartościami nieróżniącymi.

Dyskontowanie

Przyjęto stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5% w skali roku. W związku z przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów, w której wyniki zdrowotne nie podlegają oszacowaniu, dyskontowanie wyników zdrowotnych nie miało zastosowania

Tabela 59. Zestawienie wartości i założeń przyjętych w analizie ekonomicznej

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wariant analizy wrażliwości	Źródło danych oraz uzasadnienie zakresu zmienności
Horyzont	18 miesięcy	12 miesięcy	I	<i>Tlustochowicz 2015</i> (średnia długość leczenia w programie lekowym). W analizie wrażliwości testowano założenia alternatywne
		24 miesięcy	II	
Masa ciała	70 kg	57,37 kg	III	<i>Niewada 2010</i> wartość średnia (z analizy podstawowej) ± SD z publikacji <i>Niewada 2010</i> .
		82,63 kg	IV	
Ceny jednostkowe komparatorów	Produkt leczniczy Cimzia: dane za 2017 rok (okres 01.-05.2017); Pozostałe leki: dane z sześciu najaktualniejszych miesięcy (12.2016-05.2017).	Najaktualniejsze miesięczne dane NFZ	V	<i>Alternatywny okres rozliczeniowy NFZ</i>
Częstotliwość wizyt ambulatoryjnych	Wizyta co 12 tygodni	Wizyta co 8 tygodni	VI	Dotyczy leków podawanych doustnie albo w formie wstrzyknięć podskórnych. Wartość w analizie podstawowej przyjęto w oparciu o wyniki analizy kosztów leczenia pacjentów z reumatologicznym zapaleniem stawów <i>Koligał 2014</i> . W analizie wrażliwości przyjęto arbitralne założenie, mające na celu zbadanie czy częstotliwość wizyt wpływa istotnie na wyniki analizy ekonomicznej
Dyskontowanie	stopa dyskontowa = 5% dla kosztów	0%	VII	<i>MZ 02/04/2012, AOTMiT 2016</i>
Koszty jednostkowe kwalifikacji	338,00 zł (koszt naliczany przed rozpoczęciem leczenia)	Nie modyfikowano	Nie dotyczy	Załącznik nr 2 (<i>NFZ 19/07/2017/2</i>) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia zdrowotne (lekowe) (<i>NFZ 19/07/2017</i>), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.
Koszty jednostkowe podania	tofacytynib, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab: 108,16 zł; infl ksymb, rytuksymab, tocilizumab: 486,72 zł za hospitalizację jednodniową	Nie modyfikowano	Nie dotyczy	Załącznik nr 2 (<i>NFZ 19/07/2017/2</i>) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (<i>NFZ 19/07/2017</i>), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.
Koszty jednostkowe monitorowania	778,75 zł (koszt roczny, rozliczany proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie)	Nie modyfikowano	Nie dotyczy	Załącznik nr 4 (<i>NFZ 19/07/2017/4</i>) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (<i>NFZ 19/07/2017</i>), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.
Perspektywa ekonomiczna	NFZ (wszystkie koszty pokrywa NFZ)	Nie modyfikowano	Nie dotyczy	<i>AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012</i>

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej, tj. zestawienie oszacowań kosztów w horyzoncie 18-miesięcznym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Wyniki przedstawiono w podziale na kategorie kosztowe oraz koszty inkrementalne obliczone jako różnica pomiędzy kosztem stosowania tofacytynibu i kosztem stosowania komparatora.

Tabela 60. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego. W nawiasach przedstawiono wyniki z RSS [zł]

	Interwencja	Komparatory							Aktualna praktyka (komparator uśredniony)
	TOFA	ADA	ETN	GOL	INF	CER	TOC	RTX	
Całkowity koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym:									
kwalifikacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
podanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
lek	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
diagnostyka i monitorowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
leczenie towarzyszące	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Koszt inkrementalny [PLN]	-	393,52	7,7 tys.	5,0 tys.	34,0tys.	20,6 tys.	- 2,7 tys.	5,8 tys.	5,0 tys.

TOFA – tofacytyn b; ADA – adalimumab; ETN – etanercept; GOL – golimumab; INF – infliksymab; CER – certolizumab; TOC – tocilizumab; RTX – rytuksymab

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszty stosowania **tofacytynibu** w porównaniu z:

- **adalimumabem** byłyby większe o 394 PLN w wariacie bez RSS. W wariacie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby [redacted] PLN.
- **etanerceptem** byłyby większe o 7,7 tys. PLN w wariacie bez RSS. W wariacie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby [redacted] PLN.
- **golimumabem** byłyby większe o 5,0 tys. PLN w wariacie bez RSS. W wariacie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby [redacted] PLN.
- **infliksymabem** byłyby większe o 34 tys. PLN w wariacie bez RSS. W wariacie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby [redacted] PLN.
- **certolizumabem** byłyby większe o 20,6 tys. PLN w wariacie bez RSS. W wariacie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby [redacted] PLN.
- **tocilizumabem** byłyby mniejsze o 2,7 tys. PLN w wariacie bez RSS. W wariacie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby [redacted] PLN.
- **rytuksymabem** byłyby większe o 5,8 tys. PLN w wariacie bez RSS. W wariacie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby [redacted] PLN.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. AKL wnioskodawcy nie zawiera RCT dowodzące wyższości produktu Xeljanz (TOFA) nad aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego bDMARDs.

W ramach analizy progowej wnioskodawcy wyznaczono koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), dla którego w horyzoncie czasowym analizy całkowity koszt związany ze stosowaniem tofacytynibu równy jest całkowitym kosztem związanym ze stosowaniem komparatora.

W ramach analizy podstawowej wyznaczono następujące progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz dla poszczególnych porównań:

tofacytynib vs aktualna praktyka (komparator uśredniony): [REDACTED]

- tofacytynib vs adalimumab: [REDACTED]
- tofacytynib vs etanercept: [REDACTED]
- tofacytynib vs golimumab: [REDACTED]
- tofacytynib vs infliksymab: [REDACTED]
- tofacytynib vs certolizumab pegol: [REDACTED]
- tofacytynib vs tocilizumab: [REDACTED]
- tofacytynib vs rytuksymab: [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości wyznaczono następujące progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz dla poszczególnych porównań (podano ceny w postaci: minimalna – maksymalna spośród wszystkich wariantów z analizy wrażliwości):

- tofacytynib vs aktualna praktyka (komparator uśredniony): [REDACTED]
- tofacytynib vs adalimumab: [REDACTED]
- tofacytynib vs etanercept: [REDACTED]
- tofacytynib vs golimumab: [REDACTED]
- tofacytynib vs infliksymab: [REDACTED]
- tofacytynib vs certolizumab pegol: [REDACTED]
- tofacytynib vs tocilizumab: [REDACTED]
- tofacytynib vs rytuksymab: [REDACTED] PLN.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W wariantcie z uwzględnieniem RSS zmiana wniosków z analizy podstawowej miała miejsce w przypadku uwzględnienia wariantu V dot. cen jednostkowych z alternatywnego okresu, gdzie tofacytynib generował wyższe koszty w porównaniu do etanerceptu (o [REDACTED] PLN).

W wariantcie bez RSS zmiana wniosków z analizy podstawowej miała miejsce jedynie w przypadku uwzględnienia minimalnej masy ciała, gdzie tofacytynib generował wyższe koszty w porównaniu do tocilizumabu (o [REDACTED] PLN).

W pozostałych wariantach wnioski z analizy zostały zachowane.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 61. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Należy zwrócić uwagę, iż nie odnaleziono danych klinicznych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego programu lekowego. W modelowaniu wykorzystano najbardziej zbliżone dostępne dane.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?		
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca jako komparator przyjął wszystkie leki z finansowane aktualnie w programie B.33
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Decyzję wnioskodawca uzasadnił brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a komparatorami (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, tocilizumab, rytuksymab) w ocenie kluczowych punktów końcowych, jednakże przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są terapeutycznie równorzędne.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?		W analizie założono porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego RZS. Uwagi do przyjętego przez wnioskodawcę założenia przedstawiono w rozdziale 5.3.2. <i>Ocena danych wejściowych do modelu.</i>
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy przyjęto na poziomie 18 miesięcy. W ramach analizy wrażliwości testowano również 24 miesięczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	W analizie oszacowano tylko koszty porównywanych technologii.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5% w skali roku. W związku z przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów, w której wyniki zdrowotne nie podlegają oszacowaniu, dyskontowanie wyników zdrowotnych nie miało zastosowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. W analizie założono porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego RZS.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ocena wyboru techniki analitycznej

Decyzję o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawca uzasadnił brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a komparatorami w ocenie kluczowych punktów końcowych, jednakże przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są terapeutycznie równorzędne. Przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o równoważnej skuteczności i bezpieczeństwie tofacytynibu w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem, tocilizumabem jest obarczone niepewnością. W opinii Agencji, różnice w efektach zdrowotnych porównywanych technologii i niepewności wynikające z przeprowadzonych porównań pośrednich, powinny zostać przedstawione w ramach analizy użyteczności kosztów.

W badaniu ORAL Standard bezpośrednio oceniającym skuteczność terapii tofacytynib + metotreksat vs adalimumab + metotreksat zidentyfikowano istotne statystycznie różnice w zakresie średniej zmiany jakości życia oraz innych wskaźników skuteczności leczenia zorientowanych na pacjenta oraz w ocenie parametrów laboratoryjnych.

Bezpośrednie porównanie z lekami biologicznymi możliwe było tylko w odniesieniu do adalimumabu, natomiast porównanie z pozostałymi komparatorami wymagało przeprowadzenia porównania pośredniego, którego wyniki różniły się w zależności od wybranego modelu statystycznego. Znamienne różnice w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie tofacytynibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARD) w porównaniu z przyjętymi komparatorami wykazano również w przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizie sieciowej:

- tofacytynib + csDMARD vs infliksymab + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: odpowiedź ACR70;
- tofacytynib vs certolizumab - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: odpowiedź ACR70;
- tofacytynib + csDMARD vs tocilizumab + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: uzyskanie remisji wg. DAS28(OB);
- tofacytynib + csDMARD vs etanercept + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: uzyskanie remisji wg. DAS28;

- tofacytynib + csDMARD vs tocilizumab + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych;
- tofacytynib + csDMARD vs etanercept + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych;
- tofacytynib vs tocilizumab - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych;
- tofacytynib vs adalimumab - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych;
- tofacytynib vs certolizumab - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: ciężkie działania niepożądane i przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę wskazane przez wnioskodawcę zastrzeżenia analizy klinicznej dotyczące braku spójności wyników oceny tofacytynibu (istotność statystyczna w zakresie wybranych punktów końcowych, niepewności w oszacowaniu różnic klinicznych, ograniczenia wnioskowania na podstawie porównania pośredniego), to przyjęcie analizy minimalizacji kosztów jako podejścia analitycznego, zakładającego brak różnic w efektywności klinicznej ocenianych jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia płatnikowi publicznemu podjęcie decyzji refundacyjnej na podstawie stosunku kosztów do efektów zdrowotnych porównywanych technologii medycznych.

Stanowisko Agencji znajduje również potwierdzenie w rekomendacji refundacyjnej PBAC 2015. W publikacji zwrócono uwagę, że założenie o nie gorszym bezpieczeństwie bądź braku różnic w bezpieczeństwie stosowania tofacytynibu i komparatorów nie jest wystarczająco poparte dowodami. Podkreślono obecność istotnych statystycznie różnic takich jak zwiększenie całkowitego cholesterolu i LDL-C w grupach pacjentów stosujących tofacytynib 5 mg i adalimumab, co może mieć wpływ na zwiększenie długoterminowego ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Uznano również, że względna częstość występowania i ciężkość innych niepożądanych zdarzeń, takich jak zakażenie oportunistyczne, nie mogą być dokładnie określone na podstawie przedstawionych danych.

Ocena wyboru komparatora

Wybór technologii alternatywnej jest prawidłowy. Jako komparatory dla tofacytynibu wskazano obecnie refundowane ze środków publicznych leki biologiczne:

- inhibitory TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab),
- tocilizumab,
- rytuksymab.

Ocena struktury modelu

W analizie wykorzystano prosty model farmakoekonomiczny umożliwiający obliczenie kosztów stosowania TOFA i komparatorów w maksymalnie 24-miesięcznym horyzoncie czasowym. Nie uwzględniono w nim modelowania efektów zdrowotnych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ocena danych wejściowych wg wnioskodawcy

„1. Koszty jednostkowe leków aktualnie finansowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS (program lekowy B.33.) przyjęto w oparciu o analizę danych NFZ informujących o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań za okres 01.2016-05.2017. Uwzględnienie danych NFZ pozwoliło uwzględnić realną kwotę refundacji za leki dostępne w programie lekowym leczenia RZS. Analiza średniej miesięcznej kwoty refundacji za opakowania jednostkowe poszczególnych leków wskazuje na nieznaczne wahania (zobacz Tabela 24, str. 107), w związku z czym wyniki niniejszej analizy mogą również nieznacznie różnić się w zależności od przyjętego okresu rozliczeniowego NFZ, z którego to okresu zostałyby przyjęte średnie ceny jednostkowe leków. Jednocześnie obliczenia przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości przy założeniu danych z alternatywnych okresów dotyczących kwoty refundacji za opakowania jednostkowe, wykazały, że w wariancie z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Xeljanz, wnioski z analizy ekonomicznej są stabilne – tj. stosowanie tofacytynibu generuje mniejsze wydatki w porównaniu z większością komparatorów.”

„2. Częstotliwość wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem/wydaniem leków stosowanych w formie doustnej (tofacytynib) albo w postaci wstrzyknięć podskórnych (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab) przyjęto w oparciu o publikację Koligat 2014 (78 pacjentów leczonych w Wielospecjalistycznym Szpitalu Miejskim im. Józefa Strusia w Poznaniu w okresie od 2010 do 2011 roku). W związku z faktem, że w publikacji Koligat 2014

analizowano pacjentów z jednego ośrodka specjalizującego się w leczeniu chorych na RZS, potencjalnie częstotliwość wizyt w populacji wszystkich chorych może być nieznacznie inna. W analizie wrażliwości przyjęto, że wizyty ambulatoryjne związane z podaniem/wydaniem leków będą częstsze (co 8 tygodni, w miejsce 12-tygodniowych okresów z analizy podstawowej) – wyniki analizy wrażliwości nie wpłynęły istotnie na wyniki.”

Ocena danych wejściowych wg analityków Agencji

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie założono porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego RZS, jednakże, jak wspomniano szerzej w rozdziale 5.3.1. *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*, przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są terapeutycznie równorzędne, dodatkowo dostępne dane wskazują na ograniczony długoterminowy profil bezpieczeństwa dla tofacytynibu.

Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących że tofacytynib w monoterapii jest nie gorszy niż tofacytynib z metotreksatem, adalimumab w monoterapii albo adalimumab z metotreksatem (w badaniu *ORAL Strategy* nie nieosiągnięto non-inferiority dla porównania TOFA vs ADA+MTX oraz TOFA vs TOFA+MTX, w publikacji do badania Fleischmann 2012 nie przedstawiono wyników dla porównania TOFA vs ADA).

W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawca nie odniósł się do populacji pacjentów z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. Warto zauważyć, że w ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań dla powyższych populacji chorych.

Ograniczone wnioskowanie o skuteczności TOFA w analizowanej populacji wynika przede wszystkim z braku bezpośrednich badań porównawczych z wszystkimi refundowanymi opcjami biologicznymi (bezpośrednie porównanie z lekami biologicznymi możliwe było tylko w odniesieniu do adalimumabu), a także brak jest informacji o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w długim okresie czasu.

Parametry kosztowe

Koszty jednostkowe leków aktualnie stosowanych w ramach programu lekowego RZS ustalono w oparciu o analizę danych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań oraz kwoty refundacji w okresie od 01.2016 do 05.2017. W ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła aktualizację kosztów leków aktualnie stosowanych w ramach programu lekowego RZS na podstawie komunikatu NFZ DGL za okres 01-12.2017.

Nie uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych z uwagi na uznanie ich jako kosztów nieróżniących jest konsekwencją przyjęcia przez wnioskodawcę założenia o porównywalnej skuteczności oraz zbliżonym profilu bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego RZS. Natomiast w publikacji PBAC 2015 podkreślono, że zidentyfikowane wyższe ryzyko występowania hipercholesterolemii u pacjentów stosujących tofacytynib może być związane z dodatkowymi długofalowymi kosztami monitorowania i leczenia statynami oraz dodatkowymi kosztami wynikającymi z chorobowości sercowo-naczyniowej. Zwrócono również uwagę, że koszty monitorowania innych poważnych działań niepożądanych (np. koszty pełnej morfologii, kontroli skórnych oraz leczenia ciężkich zakażeń i nowotworów złośliwych) mogą się różnić między różnymi lekami biologicznymi i nie można tego ocenić bez znajomości częstości występowania lub nasilenia tych zdarzeń.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez

- testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- przeprowadzenie analizy kodu programu oraz weryfikację poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w modelu (tj. w arkuszu Microsoft Office Excel).

Jako element walidacji wewnętrznej uwzględniono również analizę wyników analizy wrażliwości, w której przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych danych wejściowych do modelu. Sprawdzone czy przyjęcie alternatywnych (minimalnych albo maksymalnych) wartości poszczególnych parametrów modelu prowadzi do oczekiwanego kierunku zmian kosztów.

W ramach oceny konwergencji przeprowadzony został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność tofacytynibu stosowanego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do przeglądu włączono 25 publikacji.

Przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową tofacytynibu stosowanego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów nie dostarczył polskich danych empirycznych w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników wyrażonych w kosztach.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

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 ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła aktualizację kosztów leków aktualnie stosowanych w ramach programu lekowego RZS na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.¹ oraz komunikatu NFZ DGL² publikującego informację o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków stosowanych w przedmiotowym programie lekowym leczenia RZS. Do aktualizacji danych wnioskodawcy wykorzystano komunikat DGL przedstawiający pełny (roczny) okres rozliczeniowy od stycznia do grudnia 2017 r.

W ramach obliczeń przedstawiono zaktualizowany średni koszt za mg. dla substancji czynnej ważony liczbami zrefundowanych opakowań. Wartości obliczone na podstawie komunikatu DGL zostały zaimplementowane do modelu wnioskodawcy. W ramach obliczeń własnych Agencja nie uwzględniła zmian w kosztach podania tocilizumabu (zmniejszenia liczby hospitalizacji i zwiększenia liczby wizyt ambulatoryjnych w przypadku podawania preparatu RoActemra w formie podskórnej).

Tabela 62. Wyniki inkrementalne na podstawie aktualizacji kosztów jednostkowych leków w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy. W nawiasach przedstawiono wyniki z RSS [PLN]

	tofacytynib vs adalimumab	tofacytynib vs etanercept	tofacytynib vs golimumab	tofacytynib vs infliksymab	tofacytynib vs certolizumab pegol	tofacytynib vs tocilizumab	tofacytynib vs rytuksymab	tofacytynib vs aktualna praktyka (komparator uśredniony)
Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy	393,52	7,7 tys.	5,0 tys.	34,0 tys.	20,6 tys.	- 2,7 tys.	5,8 tys.	5,0 tys.
Wyniki na podstawie danych DGL 01.-12.2017	467,10	12,0 tys.	5,0 tys.	34,2 tys.	20,9 tys.	- 2 4 tys.	12,1 tys.	6,8 tys.

Aktualizacja kosztów jednostkowych leków stosowanych w programie leczenia RZS wykazała, że zmiana wniosków z analizy podstawowej miała miejsce przypadku porównania tofacytynib vs etanercept oraz tofacytynib vs rytuksymab.

Alternatywne wyniki inkrementalne wykazały w wariancie z RSS, tofacytynib generuje wyższe koszty w porównaniu do etanerceptu o [] PLN oraz o [] PLN w porównaniu do rytuksymabu.

W wariancie bez RSS wnioski z analizy zostały zachowane.

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu zrefundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018

² [http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun kat-dgl,7124.html](http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun%20kat%20dgl,7124.html)

Tabela 63. Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie lekowym leczenia RZS w oparciu o komunikat DGL za okres 01.-12.2017

Obwieszczenie MZ				Komunikat NFZ DGL za okres 01-12.2017 ³		Obliczenia własne Agencji			Obliczenia wnioskodawcy
Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Liczba opakowań zrefundowanych	Wartość refundacji	Koszt za zrefundowany mg	Średni ważony koszt za mg dla leku	Średni ważony koszt za mg ogółem dla substancji czynnej	Średni ważony koszt za mg ogółem dla substancji przyjętej przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	33 775,87	112 322 852,87	41,57	41,59	41,59	41,64
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol.+ 2 strz.	5909990005031	110,50	427 192,71	48,32			
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	3 341,70	7 019 896,58	5,25	5,25	5,25	5,28
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	5713219503747	-	-	-	12,33		
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	718,51	1 757 689,79	12,23			
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	2 862,55	7 075 449,36	12,36			
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	1 788,07	1 122 804,10	15,70	13,88	13,62	14,76
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	2 184,91	3 422 401,46	15,66			
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	7 068,91	20 306 235,07	14,36			
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	8 778,16	23 180 220,90	13,20			

³ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html>

Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	9002260025770	-	-		10,57		
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	9002260025794	-	-				
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	9002260025787	5,00	10 571,20	10,57			
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	7 495,18	25 101 915,15	66,98	66,98	66,98	67,02
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5713219492751	-	-	-	-	11,20	11,30
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	12 260,85	13 715 573,55	11,19	11,19		
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	127,59	137 881,09	10,81	10,81		
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	14 429,06	16 191 246,13	11,22	11,22		
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	5909990418817	19 631,48	37 466 403,24	9,54	8,49	8,49	9,55
Rituximabum	MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiol.po 11,7 ml	5902768001099	3 437,77	20 625 718,74	4,29			
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990418824	30 773,78	146 748 084,79	9,54			
Tocilizumabum	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	4 amp.-strz.	5902768001075	4,00	9 739,96	3,76	5,26	5,26	5,28
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990678259	6 172,06	6 492 841,13	5,26			
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990678266	7 286,97	15 333 961,24	5,26			
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990678273	16 916,77	7 119 516,66	5,26			

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

Efektywność kosztową stosowania tofacytynibu oceniono w przedmiotowej populacji w porównaniu z wszystkimi siedmioma lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*”: adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, rytuksymabem i tocilizumabem.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Decyzję wnioskodawca uzasadnił brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a komparatorami (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, tocilizumab, rytuksymab) w ocenie kluczowych punktów końcowych, jednakże przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są terapeutycznie równorzędne.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazały, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszty stosowania **tofacytynibu** w porównaniu z:

- **adalimumabem** byłyby większe o 394 PLN w wariancie bez RSS. W wariancie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **etanerceptem** byłyby większe o 7,7 tys. PLN w wariancie bez RSS. W wariancie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **golimumabem** byłyby większe o 5,0 tys. PLN w wariancie bez RSS. W wariancie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **infliksymabem** byłyby większe o 34 tys. PLN w wariancie bez RSS. W wariancie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **certolizumabem** byłyby większe o 20,6 tys. PLN w wariancie bez RSS. W wariancie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **tocilizumabem** byłyby mniejsze o 2,7 tys. PLN w wariancie bez RSS. W wariancie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **rytuksymabem** byłyby większe o 5,8 tys. PLN w wariancie bez RSS. W wariancie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.

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 wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego, który dotyczy leczenia aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2018 r. do 30 czerwca 2023 r. W dalszej części niniejszego rozdziału I rok refundacji oznacza okres 07.2018-06-2019, II: 07.2019-06-2020, III: 07.2020-06-2021, IV: 07.2021-06-2022, V: 07.2022-06-2023.

Kluczowe założenia

Rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. **Scenariusz istniejący** przedstawia stan, w którym wnioskowany produkt Xeljanz nie jest finansowany ze środków publicznych, natomiast technologie medyczne obecnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” utrzymają swój status w horyzoncie czasowym analizy, tj. w latach 2018-2023. Zatem scenariusz istniejący jest wydłużeniem aktualnego stanu na kolejne lata horyzontu czasowego analizy. W ramach **scenariusza nowego** założono, że Xeljanz będzie finansowany przez płatnika publicznego w ramach ww. programu lekowego. Przyjęto, iż wnioskowany produkt leczniczy będzie częściowo przejmował udziały technologii dotychczas finansowanych (co szerzej opisano w rozdz. 6.1.2 Dane wejściowe do modelu).

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono także analizę wrażliwości: m.in. minimalnego i maksymalnego przyszłego udziału tofacytynibu, jako warianty skrajne względem analizy podstawowej oraz inne kluczowe założenia, które przedstawiono w rozdz. 6.1.2 Dane wejściowe do modelu oraz 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości niniejszej analizy.

Wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Xeljanz jako produktu leczniczego o podobnej skuteczności ale odmiennym mechanizmie działania w porównaniu z pozostałymi technologiami. Obecnie każda z substancji objęta programem lekowym B.33 finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano informacje z następujących źródeł:

- Uchwała Rady NFZ za 2016 r. (liczba pacjentów leczona poszczególnymi lekami w programie, zużycie leków),
- BIA RoActemra 2017 (średni wzrost liczby pacjentów, udział tocilizumabu w RZS wśród RZS+MIZS),
- dane z SMPT za listopad 2013 r. wg publikacji Stajszczyk 2013 (udział adalimumabu i etanerceptu w RZS wśród RZS+MIZS),
- publikacja Louder 2016 i opinie ekspertów (prognoza udziałów tofacytynibu),

- protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych za okres 05.2016-04.2017 (liczba nowych pacjentów w programie, zmieniających lek na kolejny oraz liczba zakończonych terapii),

Podstawę oszacowania populacji docelowej stanowiły dane z Uchwały Rady NFZ za 2016 r. dotyczące liczby chorych leczonych poszczególnymi lekami w programie B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Obliczenia dot. wyznaczenia populacji docelowej zostały oparte na liczbie osób leczonych każdym z leków w roku (obecne zapisy dopuszczają zastosowanie maksymalnie 5 leków w ramach programu), tzn. jeśli pacjent w ramach programu w danym roku otrzymał dwa leki to został uwzględniony dwa razy. Stąd w analizie liczba pacjentów oznacza w rzeczywistości liczbę terapii (pacjento-terapii).

Do określenia liczby pacjentów w 2017 r. przyjęto średni wzrost w oparciu o BIA RoActemra 2017 (7,54% w wariancie podstawowym i maksymalnym oraz 6,47% w wariancie minimalnym). W dalszej kolejności na podstawie różnicy w liczebności populacji (pacjento-terapii) między latami 2016-2017 określono roczną liczbę pacjentów (pacjento-terapii) w programie w latach 2018-2023: w wariancie podstawowym liczba leczonych będzie wzrastać liniowo o 372 pacjentów każdego roku, w wariancie minimalnym o 320 osoby, a w maksymalnym rosnąć będzie wykładniczo o 7,54% w stosunku do roku poprzedniego. Dysponując liczbą pacjento-terapii w kolejnych latach kalendarzowych, wyznaczono populację objętych programem w latach horyzontu analizy jako średnią arytmetyczną z dwóch lat wchodzących w skład danego roku horyzontu (przyjęto, iż każdy rok horyzontu trwa od lipca jednego roku do czerwca następnego; dla przykładu I rok 07.2018-06.2019 → średnia lat 2018 i 2019 itd.).

Mając na względzie, że do ww. programu włączani są pacjenci zarówno z RZS jak i MIZS, w wyliczeniach wyodrębniono udziały leków finansowanych w programie tylko dla analizowanej jednostki chorobowej, a co za tym idzie populacji, która jest nimi leczona. Dla trzech leków (adalimumab, etanercept, tocilizumab) refundowanych w obu wskazaniach, wyznaczono udziały wyłącznie w leczeniu RZS, mierzone odsetkiem pacjentów z RZS wśród wszystkich pacjentów z RZS i MIZS otrzymujących poszczególne leki (na podstawie danych z SMPT wg publikacji Stajszczyk 2013 oraz BIA RoActemra 2017). Założono, że udziały te pozostaną na stałym poziomie w prognozowanym 5-letnim okresie scenariusza istniejącego. W wyniku tych obliczeń otrzymano liczbę pacjentów (pacjento-terapii) z RZS leczonych w programie lekowym B.33 w kolejnych latach horyzontu analizy (szczegółowe wyniki dotyczące wielkości populacji przedstawiono w rozdz. 6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy).

Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty tofacytynibu i komparatorów (tj. wszystkich leków finansowanych w ramach programu lekowego) oraz koszty podania/wydania leków. Koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz leków towarzyszących uznano za nieróżniące.

Koszty produktu leczniczego Xeljanz wyznaczono na podstawie ceny zaproponowanej we wniosku z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka. Z kolei koszty technologii alternatywnych oszacowano na podstawie danych DGL NFZ za okres 12.2016-05.2017 (z wyjątkiem certolizumabu, dla którego ze względu na nowy okres refundacji przyjęto średni koszt z okresu 01.2017-05.2017).

W celu oszacowania kosztów podania przyjęto, że podaż leków w formie wlewu dożylnego odbywa się w ramach jednodniowej hospitalizacji, a w przypadku leków aplikowanych podskórnym lub doustnym – w ramach wizyty ambulatoryjnej, a przeszkolenie w zakresie samodzielnego podania ma miejsce podczas pierwszej wizyty. Informacje na temat kosztów świadczeń zaczerpnięto z Zarządzenia Prezesa NFZ (NFZ/19/07/2017). Założono, że wizyty ambulatoryjne związane z podaniem/wydaniem leku mają miejsce co 12 tygodni (na podstawie Koligat 2014).

Zużycie leków (mg na 1 pacjenta) dotychczas finansowanych w programie, liczbę świadczeń związanych z ich podaniem/wydaniem oraz czas leczenia poszczególnymi substancjami wyznaczono na podstawie danych z Uchwały NFZ za 2016 r. oraz poprzez przyjęcie założenia o dawkowaniu leków zgodnym z ich ChPL. Dla uproszczenia obliczeń założono podobny czas trwania terapii RZS i MIZS. Czas leczenia tofacytynibem obliczono jako średnią długość terapii poszczególnymi lekami z programu ważoną ich udziałem w leczeniu RZS (31 tygodni). Koszty leków naliczono według czasu ich stosowania.

Udziały

W celu wyznaczenia przyszłych udziałów tofacytynibu przyjęto, że lek ten będą mogli otrzymać pacjenci włączani do programu, zmieniający lek na kolejny rzut oraz kończący leczenie w programie. Natomiast chorzy otrzymujący skuteczną terapię nie zamienią jej na tofacytynib. Roczную liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie, zmieniających lek na kolejny rzut oraz kończących terapię w programie ustalono w oparciu o dane z protokołów

z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych za okres 05.2016-04.2017. Na podstawie średniej z preferencji pacjentów (z publikacji Louder 2016) oraz ankiety ekspertów ustalono, iż docelowo [] wśród pacjentów zakwalifikowanych do programu, zmieniających lek oraz kończących leczenie otrzyma tofacytynib. W wyniku tych wyliczeń otrzymano udziały tofacytynibu oraz liczbę pacjentów nim leczonych w scenariuszu nowym. Założono, że przejmowanie udziałów poszczególnych leków dotychczas finansowanych w programie będzie proporcjonalne do ich udziałów w scenariuszu istniejącym. Docelowe udziały poszczególnych leków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Udziały w scenariuszu istniejącym i nowym na podstawie założeń wnioskodawcy

Udział	Sc. istniejący					Sc. nowy				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
ADA	24,0%	24,0%	24,0%	24,0%	24,0%	[]	[]	[]	[]	[]
ETN	23,9%	23,9%	23,9%	23,9%	23,9%	[]	[]	[]	[]	[]
GOL	6,7%	6,7%	6,7%	6,7%	6,7%	[]	[]	[]	[]	[]
CER	8,8%	8,8%	8,8%	8,8%	8,8%	[]	[]	[]	[]	[]
INF	3,1%	3,1%	3,1%	3,1%	3,1%	[]	[]	[]	[]	[]
TOC	23,8%	23,8%	23,8%	23,8%	23,8%	[]	[]	[]	[]	[]
RTX	9,7%	9,7%	9,7%	9,7%	9,7%	[]	[]	[]	[]	[]
TOFA	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	[]	[]	[]	[]	[]

ADA – adalimumab, ETN – etanercept, GOL – golimumab, CER – certolizumab, INF – infliksymab, TOC – tocilizumab, RTX – rytuksymab, TOFA - tofacytynib

Alternatywne założenia dotyczące przejmowania rynku testowano w ramach analizy wariantów skrajnych analizy wrażliwości. W wariantcie minimalnym uwzględniono wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów: docelowy udział tofacytynibu na poziomie []. Natomiast wariant maksymalny opierał się na prognozowanym udziale według preferencji pacjentów, wynoszącym 54,1% (Louder 2016).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (paciento-terapii)^{^^}

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)	III rok (min-max)	IV rok (min-max)	V rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku [^]	4 950 (4 949-4 951)	5 266 (5 263-5 269)	5 583 (5 577-5 587)	5 899 (5 891-5 906)	6 215 (6 205-6 223)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym [^]	[]	[]	[]	[]	[]

[^]wzrost populacji w kolejnych latach horyzontu wynika z przyjętego założenia dotyczącego średniego rocznego wzrostu pacjentów leczonych w programie B.33; ^{^^} - szacowana liczba terapii związana z leczeniem RZS w programie w danym roku (możliwość zmiany leku w programie)

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku*	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe*	125,34	133,29	141,24	149,20	157,15
Koszty sumaryczne	125,34	133,29	141,24	149,20	157,15
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku*	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe*	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	125,45	133,62	141,83	150,06	158,19
Koszty inkrementalne					

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Koszty wnioskowanego leku*					
Koszty pozostałe*					
Koszty sumaryczne	0,11	0,33	0,59	0,87	1,04

* oszacowanie zawiera koszty leków oraz koszty ich podania/wydania

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz w wariantcie uwzględniającym RSS będzie generować oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości od [] PLN w I roku do [] PLN w V roku (przy braku RSS wydatki płatnika zwiększą się od 0,11 do 1,04 mln PLN).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 67. 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?	TAK/?	Opis określenia liczebności populacji docelowej jest szczegółowy. Niepewność samego oszacowania może wynikać z faktu, że wyliczenia opierają się na wielu zmiennych pochodzących z różnych źródeł i okresów (co opisano szerzej w rozdz. 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybrano 5-letni horyzont czasowy. Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów założono, że lek Xeljanz osiągnie docelowe udziały w rynku w 4. roku refundacji. W związku z tym uznano 5-letni horyzont za wystarczający do osiągnięcia równowagi na rynku.
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?	TAK/?	Za niewystarczający należy uznać opis przejmowania udziałów TOFA wśród pacjentów kończących leczenie w programie (patrz też rozdz. 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Xeljanz nie był dotychczas finansowany przez NFZ, w związku z czym ocena założeń dotyczących przyszłej sprzedaży leku nie jest możliwa.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Uwzględniona we wniosku refundacyjnym wielkość rocznych dostaw jest spójna z zapotrzebowaniem na TOFA oszacowanym w modelu BIA wnioskodawcy. Według dołączonego do analiz wnioskodawcy modelu BIA roczne zużycie TOFA będzie na poziomie [] op. (I rok refundacji), [] op. (II rok), [] op. (III rok), [] op. (IV rok) i [] op. (V rok).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Xeljanz będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Xeljanz. Obecnie każdy produkt finansowany w ramach programu B.33 tworzy odrębną grupę limitową.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizowano skrajne wartości prognozowanego udziału TOFA, minimalne i maksymalne wartości liczebności populacji docelowej, alternatywne koszty komparatorów oraz wariant uwzględniający nową postać tocilizumabu (patrz rozdz. 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono 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,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Nie zidentyfikowano błędów w trakcie sprawdzania modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych.

Opis szacowania liczebności populacji docelowej został przedstawiony w sposób szczegółowy. Obliczenia oparto na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie (Uchwała Rady NFZ za 2016 r.), które prezentowano łącznie dla RZS i MIZS. Wiązało się to z koniecznością kalkulacji udziału w terapii RZS dla trzech komparatorów finansowanych w programie w obu wskazaniach. W tym celu zaimplementowano dane z różnych źródeł i różnych okresów: dla adalimumabu i etanerceptu z danych SMPT z publikacji Stajszczyk 2013, a dla tocilizumabu z oszacowań autorów BIA RoActemra 2017. Kompilacja wielu założeń o różnych źródłach przekłada się na większą niepewność szacowanego parametru. Agencja otrzymała dane NFZ na temat liczby pacjentów z RZS leczonych w danym roku poszczególnymi lekami w programie (lata 2016-2017), co odpowiadałoby jednostce „pacjento-terapii” zastosowanej w analizie wnioskodawcy. Otrzymane dane (patrz **Tabela 7**) prezentują wyższe wartości niż wyliczone w ramach analizy podstawowej dla tych samych lat, jednakże zawierają się w granicach oszacowanej przez wnioskodawcę populacji dla kolejnych lat horyzontu czasowego analizy. Model wnioskodawcy opiera się na ogólnodostępnych danych NFZ, w tym m.in. z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Z informacji otrzymanych od NFZ wynika, że ze względu na częste modyfikacje SMPT, system zawiera niepełne dane dotyczące przebiegu terapii w programie. W związku z tym, wskazuje się na wyższą wiarygodność danych rozliczeniowych.

Wnioskodawca założył, że [] pacjentów rozpoczynających leczenie, zmieniających lek na kolejny rzut oraz kończących terapię w programie będzie leczonych TOFA. W analizie wnioskodawcy odniesiono się do tego aspektu w następujący sposób: „Założono, że tofacytynib będą mogli otrzymać jedynie pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego lub pacjenci zmieniający lek na kolejny rzut; pacjenci kontynuujący skuteczną terapię nie zmienią tej terapii na tofacytynib”. Nie wyjaśniono natomiast, co oznacza przejmowanie udziałów wśród grupy chorych, którzy zakończyli leczenie w programie. W związku z powyższym weryfikacja tego założenia, w szczególności w kontekście zapisów programu lekowego, nie była możliwa.

Agencja zwraca także uwagę na niepewność parametru dotyczącego przyszłych udziałów TOFA. Dane z publikacji oraz opinie ekspertów są w tym zakresie rozbieżne: od [] wg ekspertów do 54,1% wg preferencji amerykańskich pacjentów z publikacji Louder 2016. Mimo to, wartość zaimplementowana w wariancie podstawowym ([]) jest zbieżna z oszacowaniem eksperta, którego opinię otrzymała Agencja. Warianty skrajne powyższej zmiennej testowano w analizie wrażliwości i miały one największy wpływ na wyniki (rozdz. 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości).

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT, natomiast dane kosztowe uwzględnione w analizie są zgodne z Obwieszczeniem MZ oraz komunikatem DGL NFZ aktualnym na dzień złożenia wniosku.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano skrajne wartości przyszłych udziałów tofacytynibu oraz wzrostu liczebności populacji. Ponadto rozważano scenariusz, w którym uwzględniono alternatywne koszty komparatorów oraz sytuację, w której refundacją w ramach programu zostanie objęty produkt RoActemra podawany podskórnie⁴.

Wszystkie testowane w ramach analizy wrażliwości opcje nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej, tzn. wykazywano dodatkowe wydatki dla płatnika przy braku RSS oraz oszczędności przy uwzględnieniu RSS.

Jako warianty skrajne względem podstawowego wnioskodawca wskazał te, w których prognozowany udział tofacytynibu osiąga minimalne i maksymalne wartości. Wariant ten miał odpowiednio najmniejszy i największy wpływ na inkrementalne wyniki: w przypadku minimalnego udziału tofacytynibu generowane były najniższe wydatki/oszczędności odpowiednio bez/z RSS (niższe o ██████████ względem wariantu podstawowego), a przy uwzględnieniu maksymalnych udziałów tofacytynibu – największe wydatki/oszczędności kolejno bez i z RSS (wyższe o ██████████ w porównaniu do analizy podstawowej). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ [mln PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Wariant podstawowy	0,11	0,33	0,59	0,87	1,04
Wariant minimalnego wzrostu liczebności populacji	0,10	0,32	0,57	0,83	0,99
Wariant maksymalnego wzrostu liczebności populacji	0,11	0,34	0,60	0,91	1,11
Wariant minimalny prognozy udziału TOFA	0,08	0,16	0,27	0,34	0,36
Wariant maksymalny prognozy udziału TOFA	0,19	0,60	1,06	1,56	1,88
Ceny wg najaktualniejszej sprzedaży [^]	0,14	0,42	0,75	1,11	1,33
Objęcie refundacją TOC s.c. ⁴	0,15	0,48	0,84	1,24	1,49

[^] - dane kosztowe z ostatniego miesiąca, w którym raportowano refundację danego leku wg danych NFZ; TOFA – tofacytyn b, TOC s.c. – tocilizumab podawany podskórnie

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.

Jednak w związku z dostępnością bardziej aktualnych danych DGL NFZ⁵ dotyczących kosztu za 1 mg technologii opcjonalnych oraz objęciem refundacją w programie nowej postaci tocilizumabu – produktu RoActemra s.c., zdecydowano się przedstawić zmianę wyników analizy po zaimplementowaniu do modelu nowszych danych kosztowych. Agencja ma na uwadze, że wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował scenariusz zakładający finansowanie kolejnej postaci tocilizumabu i uwzględnił informacje aktualne i dostępne na dzień złożenia wniosku. Jednakże aktualizacja danych wykazała niższe średnie ważne koszty za mg wszystkich komparatorów (szczegółowe obliczenia w rozdz. 5.3.4 Obliczenia własne Agencji), co wpłynęło na wielkość inkrementalnych wyników analizy. W ramach obliczeń własnych Agencja nie uwzględniła zmian w kosztach podania tocilizumabu (zmniejszenia liczby hospitalizacji i zwiększenia liczby wizyt ambulatoryjnych). Dlatego też można oczekiwać, że faktyczne różnice względem analizy podstawowej byłyby większe, tzn. z RSS oszczędności płatnika byłyby niższe, a bez RSS wydatki byłyby wyższe niż wykazane w wariantie podstawowym.

⁴ Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r. (opublikowanym po dacie złożenia wniosku), produkt leczniczy RoActemra s.c. został objęty refundacją w ramach programu B.33

Tabela 69. Aktualizacja inkrementalnych wyników na podstawie danych NFZ za okres 01-12.2017 – obliczenia Agencji.
W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ [mln PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Wariant podstawowy – wyniki wnioskodawcy	0,11	0,33	0,59	0,87	1,04
Aktualizacja danych – obliczenia Agencji ⁵	0,17	0,54	0,95	1,40	1,68

W wyniku aktualizacji danych kosztowych w wariancie RSS oszczędności zmniejszyły się o [] a w przypadku braku RSS wydatki wzrosły o ~60% względem inkrementalnych wyników analizy podstawowej wnioskodawcy.

6.4. Komentarz Agencji

Wykazana przez wnioskodawcę różnica pomiędzy wynikami w wariancie z/bez RSS, tj. oszczędności vs wydatki wynikają głównie z modelowania kosztów TOFA w w/w wariantach (źródło kosztów technologii alternatywnych oraz podania/wydania leków jest takie samo w obu przypadkach). Ponadto, doustna droga przyjmowania leku obniży koszty podania/wydania poprzez zastępowanie udziałów w rynku produktów podawanych w formie wlewów dożylnych (głównie w przypadku tocilizumabu).

Należy nadmienić, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r. (opublikowanym po dacie złożenia wniosku) refundacją w programie B.33 objęta została nowa postać tocilizumabu – produkt leczniczy RoActemra w postaci podskórnej. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował taki scenariusz (wariant „*obniżenie kosztów generowane wprowadzeniem tocilizumabu s.c.*”). Obliczenia oparto na danych i wynikach z BIA RoActemra 2017 (analiza dotyczyła ww. postaci tocilizumabu). Mając na uwadze powyższą zmianę, wariant ten jest najbardziej zbliżony do aktualnej sytuacji. W wariancie tym wykazano, że przy uwzględnieniu RSS oszczędności zmniejszą się o [] a w opcji bez RSS wydatki wzrosną o ~40% względem analizy podstawowej (patrz 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości). Dodatkowo Agencja przeprowadziła własne obliczenia, w których uwzględniła koszt podskórnej postaci RoActemra oraz koszty pozostałych komparatorów na podstawie danych DGL NFZ za okres 01-12.2017 jako danych bardziej aktualnych względem tych, do których miał dostęp wnioskodawca (przedstawiające pełny roczny okres rozliczeniowy). Jak przedstawiono w rozdz. 6.3.35.3.4 Obliczenia własne Agencji, w wyniku aktualizacji danych wykazano niższe średnie ważone koszty za mg technologii opcjonalnych, co w ostatecznym rozrachunku spowodowało zmniejszenie oszczędności w wariancie z RSS

o [] i wzrost wydatków o ~ 60% bez RSS w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy. Niemniej jednak nie zmieniło się ogólne wnioskowanie z analizy, czyli oszczędności dla płatnika publicznego przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka oraz dodatkowe wydatki w wariancie bez RSS. Należy mieć na uwadze, że w ramach obliczeń własnych Agencji nie uwzględniono obniżenia kosztów podania tocilizumabu. W związku z tym można się spodziewać, że zmiany względem wariantu podstawowego byłyby większe.

⁵ Komunikat NFZ DGL za okres 01-12.2017 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7124.html> (dostęp 22.05.2018)

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Projekt programu lekowego stanowi wprowadzenie nowej substancji należącej do selektywnych inhibitorów z rodziny JAK.: tofacytynib (Xeljanz) w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Tabela 70. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego

Część Programu	Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. nadzw. dr hab. n. med. B. Kwiatkowska – Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa
Kryteria kwalifikacji	Jak w przypadku bLMPCh, zgodnie z dotychczasowym programem lekowym	Brak uwag.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Jak w przypadku bLMPCh (poziom i frakcje lipidów)	Brak uwag.
Monitorowanie leczenia	Jak w przypadku bLMPCh	Brak uwag.
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Jak w przypadku bLMPCh	Brak uwag.
Czas leczenia w programie	6-miesiący po uzyskaniu remisji lub niskiej aktywności choroby	Nie powinny być ograniczone
Kryteria wyłączenia	Jak w przypadku bLMPCh	Brak uwag.

Zapisy wnioskowanego programu są spójne z obowiązującym programem lekowym B.33. Zidentyfikowano różnicę dotyczącą postępowania w sytuacji, gdy metotreksat nie jest wskazany. Obowiązujący program w takiej sytuacji wskazuje stosowanie w miejsce metotreksatu, sulfasalazyny lub leflunomidu. Natomiast w projekcie programu dot. Xeljanz oprócz ww., dopuszcza się stosowanie leków w monoterapii. Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 71. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące leczenia RZS

Projekt programu dla Xeljanz	Obowiązujący program B.33 - zapisy dotyczące sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do metotreksatu	Komentarz
W schemacie dawkowania leków w programie: „w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach lub w monoterapii ”	W schemacie dawkowania leków w programie: „w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach”	Zgodnie z zapisami obowiązującego oraz wnioskowanego programu: „Inhibitory TNF alfa, tocilizumab i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR” Należy podkreślić, że ChPL ADA, ETN, CER, TOC dopuszcza stosowanie monoterapii. Ponadto, w badaniach włączonych do przeglądu niniejszej analizy, ww. leki biologiczne stosowane były zarówno w skojarzeniu z csDMARDs jak i w monoterapii.

Wnioskodawca uwzględnił w projekcie programu lekowego możliwość zastosowania TOFA w populacji pacjentów z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI (Zespół Still'a u dorosłych, RZS z wtórnym amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń) nie przedstawiając dowodów naukowych na powyższą subpopulację w raporcie HTA.

Nie odnaleziono badań, które określałyby optymalny czas leczenia TOFA. W ramach przeglądu systematycznego Agencji zidentyfikowano obserwacyjne badanie Kubo 2017, którego celem było zbadanie, czy leczenie TOFA można zakończyć u pacjentów z RZS, którzy uzyskali niską aktywność choroby (LDA, ang. *low disease activity*). W badaniu tym odnotowano, że spośród 54 pacjentów, którzy zaprzestali TOFA po osiągnięciu niskiej aktywności choroby, 20 (37%) pozostało wolnych od TOFA po 52 tyg. Oznacza to, iż u 67% wystąpiło zaostrzenie choroby i konieczność ponownego włączenia terapii. W związku z powyższym istnieje niepewność co do odpowiedniej długości terapii TOFA w ramach programu w przypadku osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby. Zapisy wnioskowanego programu określają jedynie maksymalny czas leczenia lekami biologicznymi i tofacytynibem na 18 miesięcy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Xeljanz (tofacytynib) we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów, 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/>
- 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 11.05.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Xeljanz/tofacitinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na nie gorszą skuteczność TOFA w porównaniu do technologii alternatywnych oraz korzyści płynące z doustnej drogi podania leku. Warunkiem rekomendacji NICE oraz SMC jest obniżenie ceny leku/poprawa efektywności kosztowej. W wytycznych kanadyjskich wskazano, że koszt jednego roku leczenia TOFA jest wyższy niż koszt terapii złożonej z infliksymabu, tocilizumabu i.v. oraz tocilizumabu s.c. Rekomendacja niemiecka IQWiG/G-BA 2017 oraz francuska HAS 2017 stwierdzają brak dodatkowej korzyści ze stosowania TOFA. HAS ponadto zaleca stosowanie TOFA w co najmniej III linii leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 72. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Xeljanz/tofacytynib.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018	RZS o umiarkowanej do dużej aktywności	<p><u>Treść:</u> TOFA + MTX jest rekomendowany jako opcja leczenia aktywnej postaci RZS u dorosłych, którzy odpowiedzieli nieadekwatnie na terapię złożoną z klasycznych DMARDs, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postać jest ciężka (DAS28 >5.1), • producent zapewni obniżoną cenę. <p>TOFA + MTX jest rekomendowany jako opcja leczenia aktywnej postaci RZS u dorosłych, którzy odpowiedzieli nieadekwatnie na lub nie mogli otrzymać innych DMARDs, w tym co najmniej 1 biologicznego DMARD, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postać jest ciężka (DAS28 >5.1), • nie mogą przyjmować rytuksymabu, • producent zapewni obniżoną cenę. <p>TOFA może być stosowany w monoterapii u dorosłych, którzy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję nie mogą przyjmować MTX, jeśli spełnione są w/w kryteria.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody kliniczne wskazują, że TOFA w połączeniu z klasycznymi DMARDs jest bardziej skuteczny od terapii złożonej z samych konwencjonalnych DMARDs. TOFA + MTX jest nie gorszy niż ADA + konwencjonalne DMARDs, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na terapię klasycznymi DMARDs. Ze względu na brak badań porównujących TOFA z innymi biologicznymi DMARDs, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie. Porównanie pokazało, że TOFA działa tak jak większość biologicznych DMARDs, które NICE rekomendowała w tym wskazaniu. TOFA + klasyczne DMARDs jest terapią kosztowo-efektywną w RZS z dużą aktywnością choroby. TOFA w leczeniu umiarkowanej aktywności choroby w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na klasyczne DMARDs nie jest terapią kosztowo-efektywną (dla akceptowalnego dla NICE progu opłacalności, tj. 30 000 £/QALY).</p>
CADTH 2015	RZS o umiarkowanej do dużej aktywności	<p><u>Treść:</u> CDEC (Canadian Drug Expert Committee) rekomenduje finansowanie TOFA w połączeniu z MTX w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS z umiarkowaną do ciężkiej aktywności choroby lub w monoterapii, gdy występuje nietolerancja na MTX, jeśli spełnione zostaną niżej wymienione kliniczne kryteria i warunki: Kliniczne kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na niebiologiczne DMARDs;

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> włączenie na listę na podobnych zasadach jak w przypadku biologicznych DMARDs; dzienna dawka nie przekroczy 10 mg; planowane koszty TOFA nie przekroczą planowanych wydatków na refundację biologicznych DMARDs. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> W 5 podwójnie zaślepionych RCT wykazano przewagę TOFA nad placebo w zakresie ACR20, ACR50 i ACR70. Podobnie jak w przypadku biologicznych DMARD stosowanych w leczeniu RZS, TOFA jest związany ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, w tym nowotworów złośliwych i poważnych zakażeń. Biorąc pod uwagę zaproponowaną cenę oszacowano, że leczenie TOFA jest droższe niż terapia z zastosowaniem kolejno biologicznego infliksymabu, tocilizumabu i.v. i tocilizumabu s.c., koszt inkrementalny oscylował w przedziale 1 272 – 8 718 \$ dla pierwszego roku leczenia pacjentów o wadze 70 kg.
PBAC 2015	RZS o dużej aktywności choroby	<p><u>Treść:</u> TOFA jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z RZS o dużej aktywności choroby w oparciu o minimalizację kosztów w porównaniu do ADA.</p> <p>Kryteria kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka aktywność choroby; pacjent nie otrzymywał refundowanych przez PBS biologicznych DMARD lub TOFA w tym wskazaniu przez ostatnie 24 mies.; pacjent w ciągu 24 mies. bezpośrednio poprzedzających podanie nie osiągnął adekwatnej odpowiedzi na leczenie przez co najmniej 6 mies. DMARDs, które składało się z minimum 3 mies. ciągłej terapii co najmniej 2 DMARDs, w tym jeden z nich to MTX w dawce ≥ 20 mg/tydz., a drugi to: hydroksychlorochina ≥ 200 mg/dzień lub leflunomid ≥ 10 mg/dzień lub sulfasalazyna ≥ 2 g/dzień pacjent nie otrzymuje leczenia dłuższego niż 16 tygodni. <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawienie pozycji TOFA przez wnioskodawcę jako terapii II linii (po nieadekwatnej odpowiedzi na MTX i DMARDs) alternatywnej do finansowanych biologicznych DMARDs potwierdza wybór ADA jako głównego komparatora za poprawny. Bazując na wynkach porównań bezpośrednich i pośrednich akceptuje się hipotezę <i>non inferiority</i> w porównaniu do ADA dla punktów końcowych ACR. Natomiast wskazuje się, że hipoteza <i>non inferiority</i> w zakresie bezpieczeństwa nie była w pełni poparta dostarczonymi dowodami (istotnie statystycznie większe ryzyko zmiany parametrów lipidowych po stronie TOFA). Ma to swoje konsekwencje w analizie ekonomicznej, którą przedstawiono jako minimalizację kosztów, zakładając brak różnic w kosztach administracyjnych (mimo innej drogi podania ADA i TOFA) i leczenia działań niepożądanych. Rekomenduje się zastosowanie <i>Safety Net 20 Day Rule</i>, której celem jest obniżenie kosztów leków.</p>
PHARMAC 2017 (Rheumatology Subcommittee) ⁶	RZS o umiarkowanej do dużej aktywności choroby u dorosłych pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na MTX	<p><u>Treść:</u> Podkomisja rekomenduje finansowanie TOFA u pacjentów z RZS o umiarkowanej lub dużej aktywności, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na inhibitory TNF „high priority”.</p> <p>Początkowe leczenie TOFA (zgoda ważna 6 mies.) pod następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjent miał wstępne pozwolenie na stosowanie ADA i/lub ETA, oraz pacjent doświadczył nieakceptowalnych skutków ubocznych po ADA i/lub ETA, lub po 4 mies. leczenia ADA i/lub ETA pacjent nie spełnia kryteriów dalszej terapii nimi, oraz TOFA ma być dodatkiem do MTX lub w monoterapii jeśli MTX nie może być stosowany. <p>Ponowne leczenie TOFA (zgoda ważna 6 mies.) pod następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> TOFA ma być dodatkiem do MTX lub w monoterapii jeśli MTX nie może być stosowany, oraz pacjent uzyskał co najmniej 50% spadek aktywności choroby oraz istotną klinicznie odpowiedź w opinii lekarza po 3-4 mies. wstępnym leczeniu TOFA, lub pacjent wykazał co najmniej 30% postępującej poprawy w aspekcie aktywności choroby oraz istotną klinicznie odpowiedź w opinii lekarza <p>Zaleca się finansowanie TOFA jako „medium priority” na tych samych warunkach jak w przypadku ADA i ETA.</p> <p>Brakuje długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa TOFA.</p>

⁶ W APD wnioskodawca przedstawił negatywną rekomendację PTAC z 2013 r., natomiast Analitycy zdecydowali się opisać w niniejszym rozdziale najbardziej aktualną z dostępnych

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Badania wykazały 50-60% odsetek poprawy w zakresie ACR20, ale punkt ten pokazuje tylko słabą korzyść, co wyjaśnia wysokie wskaźniki poprawy w ramieniu placebo. Wskaźnik infekcji w grupie TOFA wydaje się być mniejszy lub podobny do obserwowanego w badaniach dot. inh bitorów TNF, ale może być wyższy w połączeniu z MTX. TOFA wydaje się być bardziej skuteczny od inhibitorów TNF w przypadku monoterapii, jeśli np. MTX nie jest wskazany.</p> <p>TOFA wydaje się być tak skuteczny jak inhibitor TNF, jeśli stosowane z MTX. Podkomisja szacuje, że jeśli TOFA będzie finansowany na takich samych zasadach jak ADA i ETA to ok 20% leczonych biologicznie może przejść na TOFA, ze względu na preferowanie doustnej podaży leku 2x dziennie nad cotygodniowymi/dwutygodniowymi infuzjami. Wygoda stosowania może wpływać na decyzję klinicysty, ale z drugiej strony znajomość inh bitorów TNF może oznaczać, że będą oni nadal używać ich wcześniej w algorytmie leczenia. Członkowie Podkomisji odnotowali, że TOFA może prowadzić do reaktywacji płuca u ok 10-15% pacjentów oraz że byłoby klinicznie uzasadnione podanie szczepionki Herpes zoster u leczonych TOFA. Członkowie zauważyli, że wpływ na budżet w takiej sytuacji może być znaczny.</p> <p>Doustna droga podania TOFA może przynieść dodatkowe korzyści takie jak brak dyskomfortu związanego z wkłuciem czy brak reakcji miejscowych w miejscu wkłucia. TOFA może skrócić czas i obniżyć koszty związane z infuzjami dożylnymi dla pacjentów i szpitali.</p> <p>Bazując na aktualnie dostępnych dowodach, sekwencja stosowania poszczególnych leków nie jest jasna. W świetle obecnych dowodów właściwe byłoby finansowanie TOFA w I linii leczenia +/- MTX lub w II linii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli odpowiednio na inhibitory TNF. Potrzeba kolejnej opcji leczenia o odmiennym mechanizmie działania jest większa w tej drugiej grupie chorych.</p>
SMC 2018	RZS w połączeniu z MTX o umiarkowanej do dużej aktywności choroby u dorosłych pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na ≥ 1 DMARD lub w monoterapii jeśli MTX nie może być stosowany	<p><u>Treść:</u> SMC akceptuje TOFA, ale we wskazaniu: RZS o dużej aktywności (DAS28 >5.1), którzy nie odpowiedzieli na terapię złożoną z klasycznych DMARDs. U pacjentów z dużą aktywnością niewystarczająco kontrolowaną przez inhibitory TNF, TOFA może być stosowany, jeśli RTX nie jest opcją.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu III/IV fazy spełniono hipotezę non-inferiority porównując TOFA z inhibitorem TNF (w skojarzeniu z MTX) pod względem odpowiedzi ACR50. Badanie III fazy pokazało, że TOFA + MTX znacząco poprawił symptomy i objawy RZS w porównaniu do placebo + MTX. SMC radzi rozważenie PAS (Patient Access Scheme) dla poprawienia efektywności kosztowej TOFA. Rekomendacja zależy od stałej dostępności PAS w obrębie szkodliwego NHS bądź ceny na liście leków równoważnej lub niższej.</p>
G-BA/IQWiQ 2017 ⁷	Umiarkowane do ciężkiego aktywne RZS u dorosłych pacjentów, którzy nie zareagowali dobrze lub nie tolerowali jednego lub więcej DMARDs	<p>Dodatkowa korzyść leku w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej:</p> <p><u>TOFA w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci o niekorzystnych czynnikach prognostycznych, którzy nie odpowiedzieli odpowiednio bądź nie tolerowali wcześniejszego leczenia DMARDs (klasyczne DMARDs, w tym MTX): <ul style="list-style-type: none"> odpowiednia terapia porównawcza: alternatywne klasyczne DMARDs w monoterapii bądź razie potrzeby w skojarzeniu np. z MTX, leflunomidem dodatkowa korzyść: nie udowodniono pacjenci nie leczeni syntetycznymi DMARDs, dla których początkowe leczenie nimi jest wskazane: <ol style="list-style-type: none"> TOFA w monoterapii (kiedy MTX niewskazany): <ul style="list-style-type: none"> odpowiednia terapia porównawcza: syntetyczne DMARDs (adalimumab lub etanercept lub certolizumab pegol lub tocilizumab) w monoterapii dodatkowa korzyść: nie udowodniono TOFA w skojarzeniu z MTX: <ul style="list-style-type: none"> odpowiednia terapia porównawcza: syntetyczne DMARDs (adalimumab lub etanercept lub certolizumab pegol lub tocilizumab) w skojarzeniu z MTX dodatkowa korzyść: nie udowodniono Pacjenci, którzy zareagowali słabo lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia jednym lub większą liczbą syntetycznych DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> odpowiednia terapia porównawcza: zamiana terapii wśród syntetycznych DMARD (adalimumab lub etanercept lub certolizumab-pegol lub golimumab lub abatacept lub tocilizumab, w skojarzeniu z MTX, w razie potrzeby jako monoterapia w odniesieniu do odpowiedniego statusu tolerancji w przypadku nietolerancji MTX, lub u pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów rytuksymab) w zależności od poprzedniej terapii dodatkowa korzyść: nie udowodniono

⁷ Wnioskodawca w APD zakwalifikował niniejszą rekomendację jako pozytywną

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	RZS umiarkowane do ciężkiego po niepowodzeniu ≥ 1 DMARDs	<p>Rekomenduje się do włączenia na listę leków dostępnych w aptekach i w szpitalnictwie.</p> <p>Xeljanz nie dostarcza jakiegokolwiek dodanej wartości klinicznej w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie wykazywali wystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji: w skali CAV* oceniono na V, co oznacza brak dodatkowej korzyści.</p> <p>Biorąc pod uwagę z jednej strony obawy związane z tolerancją, zwłaszcza w perspektywie długoterminowej, wynikające z nowego mechanizmu działania, a z drugiej strony z większym spadkiem pod względem skuteczności i tolerancji leków biologicznych, Komisja radzi, aby XELJANZ był stosowany najlepiej w trzeciej linii (tj. po niepowodzeniu bioterapii) lub dalszej. Połączenie z MTX powinno być preferowane, a monoterapia powinna być zarezerwowana dla sytuacji nietolerancji MTX lub gdy kontynuacja leczenia MTX jest nieodpowiednia.</p>

* w skali CAV (ang. *clinical added value*) poziom I to istotna korzyść, a IV - mała; ADA – adalimumab, ETA – etanercept, DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby, MTX – metotreksat, TOFA - tofacytynib

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 73. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Dania	100%	Nie
Estonia	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Finlandia	Brak	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Hiszpania	100%	Nie
Holandia	100%	Nie
Irlandia	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Liechtenstein	100%	
Litwa	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Nie
Norwegia	100%	Nie
Portugalia	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	Nie
Szwecja	100%	Nie
Węgry	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Brak	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy – brak na rynku	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xeljanz jest finansowany odpowiednio w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Niniejszy produkt jest refundowany ze środków publicznych w 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w ramach rozszerzenia kryteriów włączenia w już istniejącym programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” u dorosłych pacjentów u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/ immunosupresyjnymi:

- z aktywnym RZS (z dużą aktywnością choroby)
- lub, w przypadku szczególnych postaci RZS, niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI (postać uogólniona, wtórna amyloidoza, towarzyszące zapalenie naczyń)].

Dodatkowo do terapii tofacytynibem kwalifikują się pacjenci dotychczas leczeni bDMARDs w ramach programu lekowego u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa, ciężkie działanie niepożądane lub stwierdzono brak lub utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Wnioskodawca zaproponował RSS oraz wpisanie ocenianej technologii nowej grupy limitowej. Produkt leczniczy w ww. wskazaniu nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

RZS to przewlekła, autoimmunologiczna choroba układowa tkanki łącznej. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. W Polsce dotyka 0,9% osób, w tym częściej kobiet niż mężczyzn, w 4-5. dekadzie życia. Prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci (7 lat krócej niż w populacji ogólnej, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych). Choroba zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej i depresji.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator uwzględnił wszystkie technologie finansowane ze środków publicznych w leczeniu pierwszej i kolejnych linii RZS w ramach programu lekowego b.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) obecnie w Polsce w ramach programu lekowego b.33 są finansowane:

- adalimumab;
- certolizumab pegol;
- etanercept;
- golimumab;
- infliksymab;
- tocilizumab;
- rytuksymab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu (TOFA) (Xeljanz) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

Wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednie (PLC, ADA) oraz porównanie pośrednie z wszystkimi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w ramach programu lekowego (ADA, CER, ETN, INF, GOL, RTX, TOC). Najważniejszym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań z wynikami dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W żadnym badaniu randomizowanym dla TOFA nie występowało kryterium niepowodzenia terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/ lekami immunosupresyjnymi. Najczęściej kryteria włączenia do badań odnosiły się do: niewystarczającej odpowiedzi na MTX, MTX podawanego w stabilnej dawce lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie jednym nie biologicznym lub biologicznym DMARDs. Ponadto, AKL wnioskodawcy nie zawierała danych dotyczących skuteczności TOFA w grupie chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

Dowody na skuteczność kliniczną (ORAL Step, ORAL Solo, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Fleischman 2012, Kremer 2009, Tanaka 2011 i Tanaka 2015) dowodzą że TOFA+/-MTX jest bardziej

efektywny w porównaniu do standardowych DMARDs w leczeniu RZS od umiarkowanej do ostrej postaci u pacjentów nieodpowiadających na leczenie na standardowe lub biologiczne DMARDs. W ocenie remisji choroby i ocenie uzyskania niskiej aktywności choroby (w skali SDAI, DAS28) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść TOFA+/-MTX w porównaniu do PLC+/-MTX. Dowody z badań klinicznych (ORAL Strategy i ORAL Standard) pokazują że TOFA+MTX jest nie gorszy w porównaniu do ADA+MTX u pacjentów nieodpowiadających na leczenie csDMARDs. W ocenie remisji choroby i ocenie uzyskania niskiej aktywności choroby (w skali SDAI, DAS28) niewykazano istotnych statystycznie różnic. Natomiast wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących, że tofacytynib w monoterapii jest nie gorszy niż tofacytynib z metotreksatem, adalimumab w monoterapii albo adalimumab z metotreksatem

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa zawarta w ChPL została przeprowadzona w oparciu o dane pochodzą z 6 wieloośrodkowych, kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby trwających od 6 do 24 miesięcy (badania fazy I–VI). Łącznie 6194 pacjentów (w badaniach fazy I, II i III oraz długoterminowych badaniach przedłużonych) zostało poddanych leczeniu dowolną dawką produktu Xeljanz. Średni okres leczenia wynosił 3,13 lat, a łączna całkowita ekspozycja na lek przy nawet 8 latach ciągłej ekspozycji na produkt Xeljanz wyniosła 19405,8 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami związanymi ze stosowaniem produktu Xeljanz były: zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, zakażenie układu moczowego, zapalenie uchyłków oraz zapalenie wyrostka robaczkowego. Spośród zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem produktu Xeljanz zgłaszano: gruźlicę i inne zakażenia prątkami i kryptokokami, histoplazmozę, kandydozę przełyku, półpaśca obejmującego wiele dermatomów, zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem BK oraz listeriozę. U niektórych pacjentów stwierdzono rozlane, a nie miejscowe ogniska chorobowe. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas pierwszych 3 miesięcy w kontrolowanych badaniach klinicznych były: ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, biegunka, nudności i nadciśnienie tętnicze (działania niepożądane leku w oparciu o wszystkie okresy badań klinicznych).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych w ciągu pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo lub MTX wynosił 3,8% u pacjentów przyjmujących produkt Xeljanz. Najczęstszymi zakażeniami powodującymi przerwanie leczenia były półpasiec i zapalenie płuc.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono przegląd wyniki 7 badań bez randomizacji, których celem była pogłębiona ocena bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w łącznej populacji chorych uczestniczących w programie badań klinicznych tego leku: *Cohen 2014, Winthrop 2014, Winthrop 2016, Curtis 2016a, Charles-Schoeman 2016, Cohen 2017 i Curtis 2017*. Najczęściej notowanym zdarzeniem niepożądanym (związanym lub niezwiązanym z zastosowanym leczeniem) były: zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg oddechowych; w klasyfikacji układów i narządów obserwowane AEs były najczęściej klasyfikowane jako „zakażenia i zarażenia pasożytnicze”. Do najczęściej notowanych przyczyn zgonów należały zakażenia, nowotwory złośliwe i zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

Efektywność kosztową stosowania tofacytynibu oceniono w przedmiotowej populacji w porównaniu z wszystkimi siedmioma lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*”: adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, rytuksymabem i tocilizumabem.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Decyzję wnioskodawca uzasadnił brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a komparatorami (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, tocilizumab, rytuksymab) w ocenie kluczowych punktów końcowych, jednakże przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są terapeutycznie równorzędne.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazały, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszty stosowania **tofacytynibu** w porównaniu z:

- **adalimumabem** byłyby większe o 394 PLN w wariantcie bez RSS. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **etanerceptem** byłyby większe o 7,7 tys. PLN w wariantcie bez RSS. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **golimumabem** byłyby większe o 5,0 tys. PLN w wariantcie bez RSS. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **infliksymabem** byłyby większe o 34 tys. PLN w wariantcie bez RSS. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **certolizumabem** byłyby większe o 20,6 tys. PLN w wariantcie bez RSS. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **tocilizumabem** byłyby mniejsze o 2,7 tys. PLN w wariantcie bez RSS. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.
- **rytuksymabem** byłyby większe o 5,8 tys. PLN w wariantcie bez RSS. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, koszty stosowania tofacytynibu byłyby ██████████ PLN.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w związku z refundacją produktu Xeljanz (tofacytynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego dotyczącego RZS. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy objęcie refundacją TOFA w wariantcie z RSS spowoduje spadek wydatków wynoszący ██████████ PLN w I roku, ██████████ PLN w II roku, ██████████ PLN w III roku, ██████████ PLN w IV roku oraz ██████████ PLN w V roku. Natomiast w wariantcie bez RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu w/w leku będzie generować wydatki w wysokości ██████████ PLN w I roku, ██████████ PLN w II roku, ██████████ w III roku, ██████████ PLN w IV roku i ██████████ PLN w V roku.

Na niepewności ww. oszacowań wpływa głównie nieznaną stopień przejmowania rynku aktualnie stosowanych leków w programie przez TOFA. Parametr ten testowano w analizie wrażliwości i powodował on w wariantcie minimalnym spadek wydatków/oszczędności (bez/z RSS) o ██████████, a w wariantcie maksymalnym wzrost wydatków/oszczędności (bez/z RSS) ██████████ względem wariantu podstawowego w horyzoncie czasowym analizy.

Dodatkowo Agencja przeprowadziła własne obliczenia, w których uwzględniła koszt podskórnej postaci RoActemra oraz koszty pozostałych komparatorów na podstawie danych DGL NFZ za okres 01-12.2017 jako danych bardziej aktualnych względem tych, do których miał dostęp wnioskodawca. Jak przedstawiono w rozdz. 5.3.4 Obliczenia własne Agencji, w wyniku aktualizacji danych wykazano niższe średnie ważone koszty za mg technologii opcjonalnych, co w ostatecznym rozrachunku spowodowało zmniejszenie oszczędności w wariantcie z RSS o ██████████ i wzrost wydatków o ~ 60% bez RSS w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy. Niemniej jednak nie zmieniło się ogólne wnioskowanie z analizy, czyli oszczędności dla płatnika publicznego przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka oraz dodatkowe wydatki w wariantcie bez RSS. Należy mieć na uwadze, że w ramach obliczeń własnych Agencji nie uwzględniono obniżenia kosztów podania tocilizumabu. W związku z tym można się spodziewać, że zmiany względem wariantu podstawowego byłyby większe.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy wnioskowanego programu są spójne z obowiązującym programem lekowym B.33. Zidentyfikowano różnicę dotyczącą postępowania w sytuacji, gdy metotreksat nie jest wskazany. Obowiązujący program w takiej sytuacji wskazuje stosowanie w miejsce metotreksatu, sulfasalazyny lub leflunomidu. Natomiast w projekcie programu dot. Xeljanz oprócz ww., dopuszcza się stosowanie leków w monoterapii.

Wnioskodawca uwzględnił w projekcie programu lekowego możliwość zastosowania TOFA w populacji pacjentów z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI (Zespół Stilla u dorosłych, RZS z wtórnym amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń) nie przedstawiając dowodów naukowych na powyższą subpopulację w raporcie HTA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na nie gorszą skuteczność TOFA w porównaniu do technologii alternatywnych oraz korzyści płynące z doustnej drogi podania leku. Warunkiem rekomendacji NICE oraz SMC jest obniżenie ceny leku/poprawa efektywności kosztowej. W wytycznych kanadyjskich wskazano, że koszt jednego roku leczenia TOFA jest wyższy niż koszt terapii złożonej z infliksymabu, tocilizumabu i.v. oraz tocilizumabu s.c. Rekomendacja niemiecka

IQWiQ/G-BA 2017 oraz francuska HAS 2017 stwierdzają brak dodatkowej korzyści ze stosowania TOFA. HAS ponadto zaleca stosowanie TOFA w co najmniej III linii leczenia.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 74. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Decyzję o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawca uzasadnił brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a komparatorami (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, tocilizumab, rytuksymab) w ocenie kluczowych punktów końcowych, jednakże przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są terapeutycznie równorzędne.</p> <p>W badaniu ORAL Standard bezpośrednio oceniającym skuteczność terapii tofacytynib + metotreksat vs adalimumab + metotreksat zidentyfikowano istotne statystycznie różnice w zakresie średniej zmiany jakości życia oraz innych wskaźników skuteczności leczenia zorientowanych na pacjenta.</p> <p>Bezpośrednie porównanie z lekami biologicznymi możliwe było tylko w odniesieniu do adalimumabu, natomiast porównanie z pozostałymi komparatorami wymagało przeprowadzenia porównania pośredniego, którego wyniki różniły się w zależności od wybranego modelu statystycznego. Znamienne różnice w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie tofacytynibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARD) w porównaniu z przyjętymi komparatorami wykazano również w przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizie sieciowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tofacytynib + csDMARD vs infliksymab + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: odpowiedź ACR70; • tofacytynib vs certolizumab - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: odpowiedź ACR70; • tofacytynib + csDMARD vs tocilizumab + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: uzyskanie remisji wg. DAS28(OB); • tofacytynib + csDMARD vs etanercept + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: uzyskanie remisji wg. DAS28; • tofacytynib + csDMARD vs tocilizumab + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; • tofacytynib + csDMARD vs etanercept + csDMARD - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; • tofacytynib vs tocilizumab - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; • tofacytynib vs adalimumab - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; • tofacytynib vs certolizumab - istotne statystycznie różnice w zakresie punktu końcowego: ciężkie działania niepożądane. <p>Należy podkreślić, że zidentyfikowane różnice w odnoszą się do punktów końcowych będących głównymi miarami skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach dotyczących populacji z RZS. Prowadzi to do wniosku, że przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o równoważnej skuteczności i bezpieczeństwie tofacytynibu w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem, tocilizumabem jest niezasadne, a różnice w efektach zdrowotnych porównywanych technologii i niepewności wynikające z przeprowadzonych porównań pośrednich, powinny zostać przedstawione w ramach analizy użyteczności kosztów.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko co do wyboru analizy minimalizacji kosztów jako podstawowej techniki analitycznej. Szczegółowa odpowiedź wnioskodawcy znajduje się w uzupełnieniach wymagań minimalnych przekazanych przez wnioskodawcę pismem znak: 782/08/05/2018/KG/H&V z dnia 08.05.2018</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Aktualne wytyczne AOTMiT z 2016 r. dopuszczają możliwość przedstawienia analizy minimalizacji kosztów, gdy istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, co oznacza konieczność przedstawienia badań porównawczych zaprojektowanych pod kątem testowania hipotezy równoważności.</p> <p>Stanowisko Agencji potwierdza dokument NICE z 2017 r. (TA480), z którego wynika, że wnioskowanie o efektywności kosztowej tofacytynibu w Wielkiej Brytanii przeprowadzono na podstawie analizy użyteczności kosztów. Przedłożony przez firmę Pfizer model ekonomiczny opierał się na danych z badań ORAL (dla tofacytynibu) i metaanalizie sieciowej (dla komparatorów). Komisja NICE stwierdziła, że struktura modelu była odpowiednia.</p> <p>W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania preparatu Xeljanz (tofacitinibum) z lekami biologicznymi dostępnymi w ramach programu lekowego „<i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i>” (§ 5 Rozporządzenia).</p>		
<p>Analizy zawierają informację pochodzącą z nieznanego źródła - opinia anonimowego eksperta (§ 8. pkt 2)</p>	TAK	Brak uwag.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak.

Analiza problemu decyzyjnego: brak.

Analiza kliniczna: brak.

Analiza ekonomiczna:

Decyzję o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawca uzasadnił brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a komparatorami w ocenie kluczowych punktów końcowych, jednakże przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są terapeutycznie równorzędne. Przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o równoważnej skuteczności i bezpieczeństwie tofacytynibu w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem, tocilizumabem jest obarczone niepewnością. W opinii Agencji, różnice w efektach zdrowotnych porównywanych technologii i niepewności wynikające z przeprowadzonych porównań pośrednich, powinny zostać przedstawione w ramach analizy użyteczności kosztów.

Analiza wpływu na budżet: brak.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Burmester 2013 (ORAL Step)	Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Koncz T, Soma K, Bradley J, Mebus C. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. <i>Lancet (London, England)</i> 2013; 381(9865):451-460
Kremer 2012	Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein G, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2012; 64(4):970-981
Kremer 2013 (ORAL Sync)	Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, Isaacs JD, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Koncz T, Riese R, Bradley J. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2013; 159(4):253-261
Strand 2015 (ORAL Step)	Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, Wallenstein GV. Tofacitin b with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. <i>Arthritis care & research</i> 2015; 67(4):475-483
Strand 2017 (ORAL Sync)	Strand V, Kremer JM, Gruben D, Krishnaswami S, Zwillich SH, Wallenstein GV. Tofacitin b in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 2017; 69(4):592-598
Tanaka 2011	Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Phase II study of tofacitin b (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. <i>Arthritis care & research</i> 2011; 63(8):1150-1158
van der Heijde 2013 (ORAL Scan)	Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzov D, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III random-ized radiographic study. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2013; 65(3):559-570
Coombs 2010 (do Kremer 2009)	Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA, Zwillich SH. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2010; 69(2):413-416
Fleischmann 2012	Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, Connell CA, Gruben D, Krishnaswami S, Wallenstein G, Wilkinson BE, Zwillich SH. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitin b (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2012; 64(3):617-629
Fleischmann 2012a (ORAL Solo)	Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, Gruben D, Wallenstein GV, Zwillich SH, Kanik KS. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2012; 367(6):495-507
Kremer 2009	Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, Krishnaswami S, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA, Zwillich SH. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2009; 60(7):1895-1905
Strand 2015a (ORAL Solo)	Strand V, Kremer J, Wallenstein G, Kanik KS, Connell C, Gruben D, Zwillich SH, Fleischmann R. Effects of tofacitin b monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. <i>Arthritis Res Ther</i> 2015; 17(1)
Tanaka 2015	Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Efficacy and safety of tofacitin b as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week, randomized, phase 2 study. <i>Mod Rheumatol</i> 2015; 25(4):514-521
Strand 2016 (ORAL Standard)	Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wilkinson B, Wallenstein G. Tofacitin b or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2016; 55(6):1031-1041
van Vollenhoven 2012 (ORAL Standard)	van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijde JA, Wagner S, Forejto-va S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wallenstein GV, Krishnaswami S, Bradley JD, Wilkinson B. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2012; 367(6):508-519
Fleischmann 2017 (ORAL Strategy)	Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulych S, Mojcik C, Krishnaswami S, Menon S, Smolen JS. ORAL Strategy investigators. Efficacy and safety of tofacitin b monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2017;390(10093):457-468. doi:10.1016/S0140-6736(17)31618-5.
Charles-Schoeman 2016	Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, Geier J, Kwok K, Riese R. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. <i>Semin Arthritis Rheum</i> . 2016;46(3):261-271.

Chen 2017	Chen Y-M, Huang W-N, Wu Y-D, Lin C-T, Chen Y-H, Chen D-Y, Hsieh T-Y. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. <i>Ann Rheum Dis.</i> June 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211322.
Cohen 2014	Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Kwok K, Valdez H, Benda B, Riese R. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).</i> 2014;66(11):2924-2937.
Cohen 2017	Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KL, Charles-Schoeman C, Thirunavukkarasu K, DeMasi R, Geier J, Kwok K, Wang L, Riese R, Wollenhaupt J. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017;76(7):1253-1262.
Curtis 2016b	Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Oct;75(10):1843-7.
Curtis 2016a	Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, Soma K, Wang L, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016;75(5):831-841.
Curtis 2017	Curtis JR, Lee EB, Martin G, Mariette X, Terry KK, Chen Y, Geier J, Andrews J, Kaur M, Fan H, Nduaka CI. Analysis of non-melanoma skin cancer across the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical programme. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> February 2017.
Iwamoto 2017	Iwamoto N, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Terada K, Origuchi T, Eguchi K, Ueki Y, Kawakami A. Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. <i>PLoS One</i> 2017; 12(5):e0177057
Lim 2017	Lim CH, Chen H-H, Chen Y-H, Chen D-Y, Huang W-N, Tsai J-J, Hsieh T-Y, Hsieh C-W, Hung W-T, Lin C-T, Lai K-L, Tang K-T, Tseng C-W, Chen Y-M. The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: A 15-year real world experience in Taiwan. <i>PLoS ONE.</i> 2017;12(6):e0178035. doi:10.1371/journal.pone.0178035.
Winthrop 2014	Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, Kawabata T, Riese R. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2014; 66(10):2675-2684
Winthrop 2016	Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, Kwok K, Lukic T, Mortensen E, Ponce de Leon D, Riese R, Valdez H. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2016; 75(6):1133-1138
Xie 2016	Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. <i>Arthritis Rheum</i> 2016; 68(11):2612-2617
Yamanaka 2016	Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, Sugiyama N, Yuasa H, Toyozumi S, Morishima Y, Hirose T, Zwillich S. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: An open-label, long-term extension study. <i>Arthritis Res Ther</i> 2016; 18(1)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACR 2015	Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr., 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016 Jan;68(1):1-26.
CADTH 2015	CDEC final recommendation (April 2015) https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0380_Xeljanz_Apr-21-15.pdf (dostęp 11.05.2018)
CRA 2012	Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S. i in., Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs, <i>J Rheumatol</i> 2012, 39: 1559-1582
EULAR 2016	Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 Jun;76(6):960-977
FSR 2014	Gaujoux-Viala C., Gossec L., Cantagrel A. i in., Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis, <i>Joint Bone Spine</i> 2014, 81: 287-297
G-BA/IQWiG 2017	Bechluss text (Oktober 2017) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_BAnz.pdf (dostęp 11.05.2018)
HAS 2017	Synthese D'avis De La Commission De La Transparence (September 2017) https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/xeljanz_synthese_ct16198.pdf (dostęp 17.05.2018)
NICE 2017	Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (October 2017) https://www.nice.org.uk/guidance/ta480/chapter/1-Recommendations (dostęp 11.05.2018)
PBAC 2015	Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/tofacitinib-psd-march-2015.pdf (dostęp 11.05.2018)
PHARMAC 2017	Rheumatology Subcommittee of the Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-rheumatology-subcommittee-minutes-2017-10.pdf (dostęp 11.05.2018)

RASG/PSR 2016	Duarte C, Sousa-Neves J, Águeda A., Portuguese Recommendations for the use of biological therapies in patients with rheumatoid arthritis- 2016 update, Acta Reumatol Port. 2017 Jun 1;42(2)(Apr-Jun):112-126.
SMC 2018	Tofacitinib citrate 5mg film-coated tablets (Xeljanz®) SMC No 1298/18 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3126/tofacitinib_xeljanz_final_jan_2018_amended_050217_for_website.pdf (dostęp 11.05.2018)
Pozostałe publikacje	
ChPL RoActemra	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia
ChPL Simponi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira
ChPL Xeljanz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz
ChPL Remsima	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima
ChPL Inflectra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra
ChPL Remicade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
Fleischmann 2017	Fleischmann R. et al., Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. RMD Open 2017;3
Komunikat DGL 2017	Komunikat NFZ DGL za okres 01-12.2017 http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html (dostęp 22.05.2018)
Kubo 2017	Kubo S., et al., Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, observational study, Rheumatology (Oxford). 2017 Aug 1;56(8):1293-1301. doi: 10.1093/rheumatology/kex068.
NFZ Protokoły 2017	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (od początku 2011 r.) Dostęp online: http://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html , data dostępu 12.09.2017.
Obwieszczenie MZ (maj 2018)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018
Program Lekowy	Program Lekowy B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)
Wollenhaupt 2017	Wollenhaupt J. et al., Tofacitin b, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in open-label, long-term 2017 – abstrakt konferencyjny ACR/ARHP Annual Meeting

15. Załączniki

15.1. Analizy wnioskodawcy

- Załącznik 1. Xeljanz (tofacitinib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] Wersja 1.1, Warszawa, 18.09.2018r.
- Załącznik 2. Xeljanz (tofacitinib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 18.09.2018r.
- Załącznik 3. Xeljanz (tofacitinib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 18.09.2018r.
- Załącznik 4. Xeljanz (tofacitinib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza wpływu na system ochrony. [REDACTED]. Wersja 1.0, Warszawa, 18.09.2018r.
- Załącznik 5. Uzupelnienia wymaganí minimalnych przekazanych pismem znak: 782/08/05/2018/KG/H&V z dnia 08.05.2018r.