

Rekomendacja nr 58/2018

z dnia 14 czerwca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: **Xeljanz** (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” **pod warunkiem** obniżenia kosztów stosowania tofacytynibu do kosztów leczenia certolizumabem.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Xeljanz (tofacytynib) oparto w głównej mierze na badaniach klinicznych umożliwiających porównanie bezpośrednio tofacytynibu (TOFA), stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii, z adalimumabem (ADA) i placebo (PLC), stosowanymi w terapii złożonej z MTX. Ponadto na podstawie odnalezionych dowodów naukowych przeprowadzono także porównanie pośrednie TOFA z wszystkimi technologiami finansowanymi w ramach wnioskowanego programu lekowego tj. z ADA, certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETN), infliksymabem (INF), golimumabem (GOL), rytuksymabem (RTX) oraz tocilizumabem (TOC).

Wyniki analizy skuteczności (ORAL Step, ORAL Solo, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Fleischman 2012, Kremer 2009, Tanaka 2011 i Tanaka 2015) wskazują, że TOFA+/-MTX jest bardziej efektywny w porównaniu ze standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) w leczeniu RZS od umiarkowanej do ostrej postaci u pacjentów nieodpowiadających na leczenie na standardowe lub biologiczne DMARDs (bDMARDs). W ocenie remisji choroby i ocenie uzyskania niskiej

aktywności choroby w skali SDAI i DAS28 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść TOFA+/-MTX w porównaniu z PLC+/-MTX. Dowody z badań klinicznych (ORAL Strategy i ORAL Standard) wskazują, że TOFA+MTX jest nie gorszy niż ADA+MTX u pacjentów nieodpowiadających na leczenie klasycznymi systemowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. Classic Systemic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, csDMARDs). W ocenie remisji choroby i ocenie uzyskania niskiej aktywności choroby w skali SDAI, DAS28 nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W analizie klinicznej wnioskodawcy brak jest dowodów wskazujących, że TOFA stosowany w monoterapii jest nie gorszy niż TOFA+MTX, ADA w monoterapii albo ADA+MTX.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa różnice istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej technologii TOFA+MTX w porównaniu z ADA+MTX raportowano w punktach końcowych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (większy wzrost poziomu stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL, stężenia kreatyniny w surowicy; mniejszy wzrost poziomu hemoglobiny). W wyniku porównania TOFA+MTX vs PLC+MTX odnotowano większe istotne statystycznie ryzyko wystąpienia biegunki, zaparć, bólu głowy oraz zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w grupie TOFA w porównaniu z PLC.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia: zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, zakażenie układu moczowego, zapalenie uchyłków oraz zapalenie wyrostka robaczkowego. Spośród zakażeń oportunistycznych zgłaszano: gruźlicę i inne zakażenia prątkami i kryptokokami, histoplazmozę, kandydozę przełyku, półpaśca obejmującego wiele dermatomów, zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem BK oraz listeriozę.

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.

Należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest brak badań dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii obejmują szerszą populację pacjentów wnioskowana grupa pacjentów. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności TOFA dla chorych z innymi postaciami RZS, niezależnie od stopnia zaawansowania tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Still'a u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs. Ograniczeniem analizy klinicznej jest również brak porównania bezpośredniego z pozostałymi refundowanymi opcjami terapeutycznymi, stosowanymi w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że koszty stosowania tofacytynibu z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS będą mniejsze niż koszt terapii tocilizumabem oraz wyższe niż koszty leczenia pozostałymi refundowanymi aktualnie technologiami. Natomiast w wariancie z uwzględnieniem RSS koszty stosowania tofacytynibu byłyby [] niż koszt terapii ADA, ETN, GOL, TOC i RTX oraz [] niż koszty leczenia INF i CER.

Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością z uwagi na niepewność związaną z brakiem danych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego wniosku oraz skuteczności klinicznej ocenianych interwencji w dłuższych horyzontach czasowych.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że objęcie refundacją preparatu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) będzie wiązać się z perspektywy NFZ z przypadku uwzględnienia RSS z oszczędnościami dla płatnika publicznego. Natomiast w przypadku nieuwzględnienia RSS nastąpi wzrost wydatków NFZ. Głównym ograniczeniem powyższych oszacowań jest niepewność związana ze stopniem przejmowania rynku przez ocenianą technologię.

Odnalezione wytyczne kliniczne wśród opcji leczenia RZS zalecają, po niepowodzeniu zastosowania klasycznych systemowych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs), celowane syntetyczne leki przeciwreumatyczne (ang. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, tsDMARDs), do których należy oceniany produkt leczniczy oraz biologiczne leki przeciwreumatyczne (bDMARDs). Ponadto tsDMARDs rekomendowane są także u pacjentów po niepowodzeniu bDMARDs.

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych w większości pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii u dorosłych pacjentów z RZS umiarkowanym do ciężkiego, w tym u pacjentów, którzy nie zareagowali dobrze lub nie tolerowali jednego lub więcej DMARDs.

Eksperci kliniczni jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali brak doświadczenia ze stosowaniem leku w innych postaciach RZS. Zatem, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, wskazane jest dokładne i systematyczne monitorowanie pacjentów pod kątem objawów niepożądanych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Proponowana cena zbytu netto – ██████████ zł. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Proponowany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. We wniosku przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba układowa tkanki łącznej. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci (7 lat krótsze życie niż w populacji ogólnej, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych). Choroba zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej i depresji. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

Do innych postaci RZS należą: zespół Stilla u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń. Choroba Stilla to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowicznych i wielu narządów. Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń.

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. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9%, w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn.

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.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba 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 2016 r. wynosiła ogółem 5 848 (w tym leczonych adalimumabem – 1 027, etanerceptem – 1 482, infliksymabem – 128, rytuksymabem – 405, certolizumabem – 366, tocilizumabem i.v. – 2 165 oraz golimumabem – 275), a w 2017 r. – 6 608 (w tym leczonych adalimumabem – 1 121, etanerceptem – 1 686, infliksymabem – 141, rytuksymabem – 388, certolizumabem – 365, tocilizumabem i.v. – 2 538, tocilizumabem s.c. – 4 oraz golimumabem – 365).

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne, wśród alternatywnych opcji leczenia RZS zalecają po niepowodzeniu zastosowania klasycznych systemowych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs csDMARDs): celowane syntetyczne leki przeciwreumatyczne (tsDMARDs) oraz biologiczne leki przeciwreumatyczne (bDMARDs). tsDMARDs rekomendowane są również u pacjentów po niepowodzeniu bDMARDs.

Eksperti kliniczni wśród opcji terapeutycznych, stosowanych w terapii RZS o dużej aktywności, po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs/leków immunosupresyjnych wymieniają: etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab.

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32) w przedmiotowym wskazaniu 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)” refundowane są: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, tocilizumab oraz rytuksymab.

Wnioskodawca jako komparatory dla tofacytynibu w zdefiniowanej populacji docelowej, wskazał leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) finansowane w ramach programu lekowego B.33, podawane w skojarzeniu z MTX i/lub sulfasalazyną/leflunomidem (SSZ/LEF). Dodatkowo jako komparatory wskazano placebo i metotreksat w monoterapii. Mając na uwadze kluczowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego brak jest uzasadnienia dla wyboru placebo i metotreksatu w monoterapii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK (kinaza janusowa, ang. janus-activated kinases, JAK). W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopeń

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Xeljanz w skojarzeniu z metotreksatem (ang. methotrexate, MTX) 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.

W rozważanym przypadku wnioskowane wskazanie obejmuje: chorych z wysoką aktywnością RZS, chorych z innymi postaciami RZS (Zespół Stilla u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń) oraz chorych nieodpowiadających na zastosowane leczenie biologicznymi DMARDs. W odniesieniu do pacjentów z wysoką aktywnością RZS i nieodpowiadających na leczenie bDMARDs wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, natomiast w przypadku chorych z postacią uogólnioną RZS - jest wskazaniem off-label.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Celem analizy 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). Przedstawiono porównanie bezpośrednie (z PLC, ADA) oraz porównanie pośrednie z wszystkimi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w ramach programu lekowego (ADA, CER, ETN, INF, GOL, RTX, TOC).

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

- 16 badań 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 badań bez randomizacji dla TOFA: 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 RZS, 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 RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na dotychczasowe leczenie z udziałem MTX (TOFA (+/- MTX) vs ADA + MTX).

Dodatkowo wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego 72 badania RCT dla komparatorów uwzględnionych w analizie:

- badania porównujące dwa leki biologiczne:
 - ✓ De Filippis 2006 (ETN vs INF oba w skojarzeniu z csDMARDs);
 - ✓ RED SEA publikacja Jobanputra 2012 (ADA vs ETN w skojarzeniu z csDMARDs);
 - ✓ EXXELERATE publikacja Smolen 2016 (ADA vs CER w skojarzeniu z csDMARDs);
 - ✓ 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 (Fleishmann 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).

Z uwagi na znaczną liczbę badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy poniżej przedstawiono jedynie skrócony opis badań odnoszących się do bezpośredniego porównania TOFA +/- MTX vs ADA+/-MTX:

- ORAL Strategy (Fleischmann 2017) – wieloośrodkowe, randomizowane, potrójnie zaślepienie, trójramienne. Typ hipotezy: non-inferiority, superiority. Okres obserwacji: 12 mies.; Liczba pacjentów: grupa TOFA+MTX – 378, grupa TOFA – 386, grupa ADA+MTX - 388;
- ORAL Standard (Strand 2016, van Vollenhoven 2012) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramiennie. Typ hipotezy: brak informacji. Okres obserwacji: 12 mies.; Liczba pacjentów: grupa TOFA (10 mg) +MTX – 204, grupa TOFA (5 mg) +MTX – 204, grupa PLC/TOFA (10 mg) – 52, grupa PLC/TOFA (5 mg) – 56, grupa ADA+MTX – 204;
- Fleischman 2012 (Fleischmann 2012 i Coombs 2010) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloramiennie. Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 6 mies.; Liczba pacjentów: grupa TOFA (5 mg) – 49, grupa PLC – 59, grupa ADA – 53.

Ww. badania oceniono zgodnie z kryteriami Cochrane Collaboration w zakresie ryzyka wystąpienia błędów systematycznych badań. W przypadku badań ORAL Standard i ORAL Strategy ocena jakości wskazuje na niskie ryzyko we wszystkich domenach: selekcji, wykonania, detekcji, utraty oraz raportowania. Natomiast ryzyko błędów w badaniu Fleischman 2012 oceniono jako niskie w przypadku domen wykonania i utraty oraz niejasne w odniesieniu do selekcji, detekcji i raportowania.

Dodatkowo do oceny skuteczności praktycznej TOFA włączono badanie Iwamoto 2017, przeprowadzone w pojedynczej kohorcie 70 pacjentów w Japonii. 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. Wyniki przedstawiono w formie skróconej, 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.

W celu oceny skuteczności posłużono się skalami i wskaźnikami:

- Wskaźnik SDAI – uproszczony wskaźnik aktywności choroby (ang. Simplified Disease Activity Index). Skala ta uwzględnia te same stawy, co w przypadku DAS28, ale uzyskanie wyniku nie wymaga użycia kalkulatora. Wartość SDAI oblicza się sumując (wyniki skali SDAI mieszczą się w przedziale od 0 do 86 pkt.): liczbę bolesnych stawów (0-28 pkt.), liczbę obrzękniętych stawów (0-28 pkt.), ogólną ocenę aktywności choroby przez badającego według skali VAS (0-10 pkt.), ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego według skali VAS (0-10 pkt.), stężenie CRP (0,1-10 mg/dl) (0-10 pkt.). Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii: ≤3,3 pkt. – remisja; ≤11 pkt. – niska aktywność choroby; >11 i ≤26 pkt. – umiarkowana aktywność choroby; >26 pkt. – wysoka aktywność choroby. Za pomocą skali SDAI można również określić odpowiedź na leczenie: dobra odpowiedź – zmiana

aktywności choroby o >21 pkt.; umiarkowana odpowiedź – zmiana o 10-21 pkt.; brak odpowiedzi – zmiana o ≤9 pkt.

- Wskaźnik DAS/DAS 28 – wskaźnik aktywności choroby (ang. Disease Activity Score). Aktualnie w praktyce klinicznej używana jest jej uproszczona odmiana, tj. skala DAS28. Wynik w skali DAS28 oblicza się za pomocą kalkulatora uwzględniającego: liczbę obrzękniętych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe); liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się jw. 28 stawów); wartość OB lub stężenie CRP; ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego, na podstawie wzrokowej skali analogowej (VAS). Wyniki w skali DAS28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 pkt. Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt. Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane w skali DAS28: <2,6 pkt. – remisja; ≤3,2 pkt. – niska aktywność choroby; >3,2 ≤5,1 pkt. – umiarkowana aktywność choroby; >5,1 pkt. – wysoka aktywność choroby. Wyróżnia się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie wyrażone w skali DAS28: dobra odpowiedź – zmiana aktywności o ≥1,2 pkt. przy małej aktywności choroby; umiarkowana odpowiedź – zmiana o >0,6, a <1,2 pkt. i aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o ≥1,2 pkt. i aktywność duża lub umiarkowana; brak odpowiedzi – zmiana o <0,6 lub <1,2 pkt. i aktywność duża.
- Wskaźnik CDAI – kliniczny wskaźnik aktywności choroby (ang. Clinical Disease Activity Index). Skala ta uwzględnia te same kryteria, co skala SDAI, z wyjątkiem oceny stężenia CRP. Wartość CDAI oblicza się sumując (wyniki skali CDAI mieszczą się w przedziale od 0 do 76 pkt.): liczbę bolesnych stawów (0-28 pkt.); liczbę obrzękniętych stawów (0-28 pkt.); ogólną ocenę aktywności choroby przez badającego według skali VAS (0-10 pkt.); ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego według skali VAS (0-10 pkt.). Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii: ≤2,8 pkt. – remisja; ≤10 pkt. – niska aktywność choroby; >10 i ≤22 pkt. – umiarkowana aktywność choroby; >22 pkt. – wysoka aktywność choroby.
- Skala ACR – Poprawa kliniczna i remisja choroby oceniana jest najczęściej za pomocą skali ACR20 (ang. American College of Rheumatology 20% improvement) oznaczającej 20-procentową poprawę w ocenie wskaźnika ACR. Za pomocą tej skali oceniane jest zmniejszenie o co najmniej 20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.: ogólna aktywność choroby w ocenie chorego; ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza; natężenie bólu w ocenie chorego; stopień niesprawności; poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB). Poprawa kliniczna i remisja choroby jest również oceniana skalami ACR50 i ACR70, gdzie analogicznie do powyżej opisanej skali rozpatrywane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów odpowiednio o co najmniej 50 lub 70%.
- Wskaźnik HAQ-DI – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire Disability Index). Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Chory udziela odpowiedzi w skali od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak niepełnosprawności, a 3 całkowitą niepełnosprawność. Skala ta posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250, 0,375 ... 3). Zgodnie z niektórymi badaniami za minimalną istotną klinicznie zmianę należy uznać zmianę o 0,22 pkt., a według innych źródeł wartość ta wynosi 0,10 pkt.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowano następujące parametry:

- OR – (ang. odds ratio), iloraz szans;
- MD – (ang. mean difference), różnica średnich;
- WMD – (ang. weighted mean difference), średnia ważona różnic;

- RB – (ang. relative benefit), korzyść względna;
- NNT – (ang. number needed to treat), liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- RR – (ang. relative risk, risk ratio), ryzyko względne.

Skuteczność kliniczna

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

Zestawienie wyników przedstawiono w formie skróconej 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.

Porównanie bezpośrednio

TOFA+MTX vs PLC+MTX

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.

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy wykazano istotne statystycznie wyniki na korzyść terapii TOFA+MTX w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących PLC+MTX w zakresie punktów końcowych dotyczących:

- większej poprawy wartości wskaźnika aktywności choroby (z ang. Disease Activity Score, DAS), uwzględniającego stan 28 stawów i odczyn Biernackiego (OB), DAS28(OB): WMD = -1,14 (95% CI: -1,46; -0,82);
- większej redukcji aktywności choroby na podstawie wskaźnika aktywności choroby (DAS), uwzględniającego stan 28 stawów i białko C-reaktywne (CRP), DAS28(CRP): WMD = -1,30 (95% CI: -1,92; -0,62);
- większego prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby (definiowanej jako wynik DAS28 < 2,6 punktu) na podstawie DAS28(OB) jak i DAS28(CRP); korzyść względna wyniosła odpowiednio: RB = 3,81 (95% CI: 1,97; 7,37), NNT = 19 (95% CI: 14; 31) i RB = 3,84 (95% CI: 1,97; 7,48), NNT = 8 (95% CI: 5; 13);
- większego prawdopodobieństwa uzyskania niskiej aktywności choroby (definiowanej jako wynik DAS28 ≤ 3,2 punktu) – zarówno w ocenie z DAS28(OB), jak i DAS28(CRP), korzyść względna wyniosła odpowiednio RB = 2,86 (95% CI: 1,17; 7,00), NNT = 11 (95% CI: 6; 53) i RB = 3,44 (95% CI: 1,95; 6,06), NNT = 5 (95% CI: 3; 7) (tylko na podstawie badania ORAL Step);
- większego prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby (definiowanej jako wynik SDAI ≤ 3,3 punktu) korzyść względna wyniosła RB = 17,14 (95% CI: 1,00; 293,68), NNT = 15 (95% CI: 9; 51) (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 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 ≥ 0,5 punktu (wynik w badaniu ORAL Step), odsetek chorych uzyskujących poprawę HAQ-DI o ≥ 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.

TOFA+/-MTX vs ADA+MTX

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

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.

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.

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. Odsetki pacjentów 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.

TOFA vs ADA+MTX

Wyniki dla porównania TOFA vs ADA+MTX pochodzą z badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem ORAL Strategy.

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.

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 w 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 odpowiednio dla obserwacji w 6 i 12 miesiącu. Jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Porównanie pośrednie i metaanaliza sieciowa

TOFA +/-MTX vs leki biologiczne (ADA, CER, ETN, INF, GOL, RTX, TOC) +/-DMARDs

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.

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 TOC, RTX (+ csDMARDs) w zakresie częstości uzyskiwania remisji choroby wg DAS28(OB).

Skuteczność praktyczna

W badaniu Iwamoto 2017, 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 vs 5,04. 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.

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. 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%) – przy czym nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej wyników.

Leczenie tofacytynibem doprowadziło do istotnego statystycznie wzrostu względem wartości wyjściowych proporcji chorych, u których po 24 tyg. terapii aktywność choroby nie wykraczała poza niską (LDA lub remisja). Poprawa była istotna statystycznie 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 była związana z mniejszą istotnie statystycznie szansą uzyskania niskiej aktywności choroby.

Bezpieczeństwo

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 – obydwa w grupie tofacytynibu w monoterapii, jeden w wyniku urosepsy, drugi – z powodu szoku septycznego i zatrzymania krążenia u pacjenta z potwierdzonym zakażeniem H1N1.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Porównanie bezpośrednie

TOFA + MTX vs ADA + MTX

Odnotowano istotne statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa TOFA + MTX vs ADA + MTX w następujących punktach końcowych:

- większy wzrost początkowych wartości parametrów laboratoryjnych: stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL, stężenia kreatyniny w surowicy w grupie TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX (3 msc. obserwacji);
- mniejszy wzrost poziomu hemoglobiny w grupie TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX (3 msc. obserwacji).

W rekomendacji PBAC 2015 zwrócono uwagę, że zwiększenie całkowitego cholesterolu i LDL-C w grupach pacjentów stosujących tofacytynib może mieć wpływ na zwiększenie długoterminowego ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

TOFA + MTX vs PLC + MTX

Odnotowano istotne statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa TOFA + MTX vs PLC + MTX w punkcie końcowym:

- ryzyko wystąpienia biegunki było ponad 4 razy większe w grupie tofacytynibu w porównaniu do placebo, ryzyko zapaść ponad 10 razy większe, bólu głowy prawie 3 razy większe oraz ponad trzykrotnie zwiększona aktywności ALT.

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Porównanie pośrednie

TOFA vs leczenie biologiczne

Odnotowano istotne statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa TOFA + MTX vs leczenie biologiczne w punkcie końcowym:

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE) w populacji chorych na RZS po niepowodzeniu klasycznych DMARDs
 - ✓ mniejsza szansa przerwania leczenia z powodu AE w grupie TOFA + DMARDs vs TOC + DMARDs oraz TOFA mono vs ADA, CER, TOC;
 - ✓ większa szansa przerwania leczenia z powodu AE w grupie TOFA + DMARDs w porównaniu z ETN + csDMARDs.

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono 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 leku: Cohen 2014, Winthrop 2014, Winthrop 2016, Curtis 2016a, Charles-Schoeman 2016, Cohen 2017 i Curtis 2017. Przedstawiono wyniki w zakresie następujących punktów końcowych:

- ogólny profil zdarzeń niepożądanych (N = 6194) - do 8,5 lat obserwacji
 - ✓ najczęstsze AE: zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg oddechowych;
 - ✓ do najczęściej notowanych przyczyn zgonów należały zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe i nowotwory złośliwe;
 - ✓ zarejestrowano 51 zgonów, które wystąpiły w trakcie leczenia TOFA lub do miesiąca od jego zakończenia.
- zakażenia (N = 6194) - do 8,5 lat obserwacji
 - ✓ 98 zdarzeń zakwalifikowano jako zakażenia oportunistyczne: gruźlica (n = 36), półpasiec rozsiany lub obejmujący nieprzyległe lub > 2 przyległe dermatomy (n = 29) i kandydoza przełyku (n = 12);
 - ✓ ciężkie zakażenia obserwowane wśród pacjentów leczonych TOFA : zapalenie płuc, półpasiec i zapalenie tkanki łącznej.
- zdarzenia sercowo-naczyniowe (N = 2474) – okres obserwacji 6-24 mies.; LTE (faza wydłużona) do 60 mies.
 - ✓ ryzyko poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w badaniach III fazy było zbliżone w grupach chorych leczonych tofacytynibem (surowy współczynnik zapadalności dla dawki 5 mg: 0,63/100 P-Y (pacjento-lat) i 0,34/100 P-Y w fazie LTE), adalimumabem (1,68/100 P-Y) i placebo (0,99/100 P-Y);
- nowotwory złośliwe (N = 5671) – okres obserwacji 6-24 mies.

- ✓ w czasie trwania badań klinicznych III fazy, nowotwory złośliwe (z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry- NMSC) rozpoznano u 107 chorych leczonych tofacytynibem (N = 5671). Najczęściej występującym nowotworem był rak płuca (n = 24), 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 długookresowej obserwacji do 8,5 roku odnotowano 351 przypadków nowotworów złośliwych (N=6194).

Dodatkowe informacje

Zgodnie z ChPL Xeljanz działania niepożądane występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$) to: zapalenie jamy nosowo-gardłowej;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie płuc, grypa, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, leukopenia, niedokrwistość, dyslipidemia, hiperlipidemia, bezsenność, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, nieżyt błony śluzowej żołądka, niestrawność, wysypka, ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów, gorączka, obrzęk obwodowy, zmęczenie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): 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, nieczerniakowe nowotwory skóry, limfopenia, neutropenia, odwodnienie, parestezje, niedrożność zatok, stłuszczenie wątroby, rumień, świąd, obrzęk stawów, zapalenie ścięgien, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości, naciągnięcie więzadła, nadwyrężenie mięśni;
- rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): gruźlica ośrodkowego układu nerwowego, kryptokokowe zapalenie opon mózgowych, posocznica moczowa, rruźlica rozsiana, martwicze zapalenie powięzi, bakteriemia, bakteriemia gronkowcowa, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, zapalenie mózgu, mykobakterioza atypowa, zakażenie wywołane przez *Mycobacterium avium complex*, zakażenie wirusem cytomegalii.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności z ChPL Xeljanz dotyczą m.in. nowotworów złośliwych, zaburzeń limfoproliferacyjnych, nieczerniakowego raka skóry, śródmiąższowej choroby płuc oraz perforacji żołądka i jelit.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono następujące dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu:

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

Ponadto przedstawiono wnioski z raportów PSUR (ang. Periodic Safety Update Report).

W ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu uwzględniono badania: Yamanaka 2016; Wollenhaupt J 2017 (abstrakt konferencyjny) oraz Fleischmann 2017. Dwie ostatnie publikacje stanowią kontynuacje m.in. badania opisanego w publikacji Yamanaka 2016. W związku z czym przedstawiono szczegółowe wyniki z publikacji Fleischmann 2017, uwzględniającej dane w najdłuższym horyzoncie.

W badaniu wykorzystano dane z 2 otwartych badań (NCT00413699 i NCT00661661) obejmujących 4967 pacjentów leczonych tofacytynibem w ramach badań 1, 2, 3 fazy – średni [maksymalny] okres: 3,5 [9,4] lat. 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 dotyczy skuteczności klinicznej mierzonej ACR (20, 50, 70), DAS28, HAQ-DI i CDAI (Clinical Disease Activity Index). 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 to: 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak jest badań 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, a zatem obejmują szerszą populację niż ujęta we wniosku refundacyjnym. Ponadto w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono dowodów naukowych 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.

- raportowano liczbę i przyczynę zgonów, jednak brak oceny punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów;
- przedstawienie porównania bezpośredniego tylko jednym z refundowanych komparatorów (ADA). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TOFA z pozostałymi alternatywnymi refundowanymi technologiami medycznymi (CER, ETA, GOL, INF, TOC).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme) zaproponowano następujące rozwiązanie:



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii 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, przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym wynoszącym 18 miesięcy. Wnioskowany

produkt leczniczy tofacytynib (TOFA) porównano z wszystkimi siedmioma lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”: adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, rytuksymabem i tocilizumabem. W analizie wnioskodawcy uwzględniono: koszty kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego RZS, koszty jednostkowe leków, koszty jednostkowe podania leków, koszty jednostkowe monitorowania w ramach programu lekowego RZS. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych ani kosztów leków towarzyszących, gdyż uznano je za koszty nieróżniące w związku z założonym brakiem istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz brakiem istotnych różnic w odsetkach stosujących leki towarzyszące.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie tofacytynibu z perspektywy płatnika publicznego 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.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem RSS wskazują na zmianę wnioskowania z analizy podstawowej w przypadku dotyczącym cen jednostkowych z alternatywnego okresu, gdzie tofacytynib generował wyższe koszty w porównaniu do etanerceptu (o + ██████████ PLN).

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

W odniesieniu do pozostałych wariantów, testowanych w ramach analizy wrażliwości wnioskowanie było zgodne z analizą podstawową.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Do ograniczeń analizy ekonomicznej należą następujące aspekty:

- nie odnaleziono danych klinicznych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego programu lekowego. W modelowaniu wykorzystano najbardziej zbliżone dostępne dane.

- 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;
- analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Decyzję uzasadniono brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, a komparatorami (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, tocilizumab, rytuksymab) w ocenie kluczowych punktów końcowych. Jednakże w opinii Agencji 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

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

W związku z brakiem badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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 progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz dla poszczególnych porównań:

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

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

- tofacytynib vs aktualna praktyka (komparator uśredniony): ██████████ PLN;
- tofacytynib vs adalimumab: ██████████ PLN;
- tofacytynib vs etanercept: ██████████ PLN;

- tofacytynib vs golimumab: [redacted] PLN;
- tofacytynib vs infliksymab: [redacted] PLN;
- tofacytynib vs certolizumab pegol: [redacted] PLN;
- tofacytynib vs tocilizumab: [redacted] PLN;
- tofacytynib vs rytuksymab: [redacted] PLN.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) 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, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Oszacowania przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym. 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, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz leków towarzyszących nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy, gdyż uznano za nieróżniące. Liczebność populacji docelowej oszacowano na (wariant minimalny – wariant maksymalny) na [redacted] pacjentów w I, [redacted] w II, [redacted] w III, [redacted] w IV oraz [redacted] pacjentów w V roku analizy, m.in. na podstawie liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie, informacji nt. zużycia leków (dane wg. Uchwały Rady NFZ za 2016 r.). Założono, że TOFA będzie proporcjonalnie przejmował rynek komparatorów, w analizie podstawowej o [redacted] w I, [redacted] w II, [redacted] w III, [redacted] w IV i [redacted] w V roku refundacji. Roczna 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.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ będzie wiązało się:

- w wariantcie z uwzględnieniem RSS ze zmniejszeniem wydatków wynoszącym [redacted] PLN w I, [redacted] PLN w II, [redacted] PLN w III, [redacted] PLN, w IV oraz [redacted] PLN w V roku analizy;
- w wariantcie bez RSS ze zwiększeniem wydatków w wysokości 0,11 mln PLN w I roku, 0,33 mln PLN w II roku, 0,59 mln w III roku, 0,87 mln PLN w IV roku i 1,04 mln PLN w V roku.

W ramach analizy wrażliwości 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 podskórnie.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy nie zmieniły konkluzji z analizy podstawowej.

Obliczenia własne Agencji

W związku z dostępnością bardziej aktualnych danych DGL NFZ dotyczących kosztu za 1 mg technologii opcjonalnych oraz objęciem refundacją w programie nowej postaci tocilizumabu – produktu RoActemra s.c., Agencja przeprowadziła obliczenia własne.

W wyniku aktualizacji danych kosztowych w wariantcie RSS oszczędności zmniejszyły się o ok. [redacted], a w przypadku braku RSS wydatki wzrosły o ok. 60% względem inkrementalnych wyników analizy podstawowej wnioskodawcy. Niemniej jednak nie zmieniło się ogólne wnioskowanie z analizy, wskazujące na 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.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- niepewność oszacowania populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej obliczono na podstawie wielu zmiennych pochodzących z różnych źródeł i okresów. Wnioskodawca założył, że [redacted] pacjentów rozpoczynających leczenie, zmieniających lek na kolejny rzut oraz kończących terapię w programie będzie leczonych TOFA;
- przyjęcie założeń nt. kształtowania się rynku leków i stopnia przejmowania rynku przez TOFA. Dane z publikacji oraz opinie ekspertów są w tym zakresie rozbieżne: od [redacted] wg ekspertów do 54,1% wg preferencji amerykańskich pacjentów z publikacji Louder 2016. Mimo to, wartość zaimplementowana w wariantcie podstawowym ([redacted]) jest zbieżna z oszacowaniem eksperta, którego opinię otrzymała Agencja. Warianty skrajne powyższej zmiennej testowano w analizie wrażliwości i miały one największy wpływ na wyniki;
- rzeczywisty wpływ na budżet (oszczędności) ze względu na brak informacji o rzeczywistych RSS dla komparatorów oraz wejściu w najbliższym czasie generyków jest nieznany/niepewny.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program stanowi rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). Zapisy wnioskowanego programu w większości są spójne z obowiązującym programem lekowym B.33. Jednocześnie 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 dotyczącym leku Xeljanz oprócz ww., dopuszcza się stosowanie leków w monoterapii.

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 analizie, 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 Stilla u dorosłych, RZS z wtórnym amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń) nie przedstawiając dowodów naukowych na powyższą subpopulację w raporcie HTA.

Ponadto 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 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia RZS:

- European League Against Rheumatism EULAR 2016 (Europa);
- American College of Rheumatology ACR 2015 (USA);
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2017 (Wielka Brytania);
- Rheumatoid Arthritis Study Group of the Portuguese Society of Rheumatology RASG 2016 (Portugalia);
- French Society for Rheumatology FSR 2014 (Francja);
- Canadian Rheumatology Association CRA 2012 (Kanada).

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają zastosowanie leków biologicznych w leczeniu RZS.

W wytycznych EULAR 2016, ACR 2015 oraz NICE 2017 odnaleziono zalecenia do stosowania celowanych syntetycznych leków przeciwreumatycznych (tsDMARDs), do których zaliczana jest wnioskowana technologia tofacytynib.

Odnalezione 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.

Odnaleziono także 7 rekomendacji refundacyjnych (w tym 3 pozytywne, 3 pozytywne z ograniczeniami, 1 nieokreślona):

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Wielka Brytania);
- Scottish Medicines Consortium SMC 2018 (Szkocja);
- Pharmaceutical Management Agency PHARMAC 2017 (Rheumatology Subcommittee) (Nowa Zelandia);
- Bundesministerium für Gesundheit, Gemeinsame Bundesausschuss, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, BG 2017, G-BA 2017, IQWiG 2017 (Niemcy);
- Haute Autorité de Santé HAS 2017 (Francja);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2015 (Kanada);
- Pharmaceutical Management Agency PBAC 2015 (Australia).

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na nie gorszą skuteczność TOFA w porównaniu do technologii alternatywnych oraz korzyści płynące z doustnej drogi podania leku. Warunkiem rekomendacji NICE 2018, CADTH 2015, SMC 2018 jest obniżenie ceny leku/poprawa efektywności kosztowej. W rekomendacji niemieckiej (IQWiG/G-BA 2017) oraz francuskiej (HAS 2017) wskazano na brak dodatkowej korzyści ze stosowania TOFA. Ponadto HAS 2017 zaleca stosowanie TOFA w co najmniej III linii leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xeljanz jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Xeljanz nie jest refundowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.03.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1369.2017.10.MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xeljanz (tofacitinibum) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 59/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 59/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.
2. 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: 29.05.2018 r.