



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko 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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod EAN: 5907636977100, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów [redacted]. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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., kod EAN 5907636977100 we wskazaniu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

RZS to przewlekła, autoimmunologiczna choroba układowa tkanki łącznej charakteryzującą się nieswoistym symetrycznym zapaleniem stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Częstość występowania w Polsce wynosi około 0,9% populacji, prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Jest związana ze skróceniem życia o około 7 lat, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych.



We wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego są finansowane ze środków publicznych adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab oraz tocilizumab.

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji preparatu Xeljanz (tofacitinibum) w ramach aktualnie istniejącego programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dla dorosłych chorych z RZS po niepowodzeniu co najmniej 2 leków modyfikujących przebieg choroby.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) oceniano w badaniach klinicznych wysokiej jakości ORAL Step, ORAL Solo, ORAL Scan, ORAL Sync i ORAL Standard. Wykazano, że tofacytynib w monoterapii lub podawany w połączeniu z metotreksatem jest bardziej efektywny w porównaniu do standardowych DMARDs w leczeniu RZS w postaci od umiarkowanej do ostrej u pacjentów nieodpowiadających na standardowe lub leczenie biologiczne.

W badaniach klinicznych ORAL Strategy i ORAL Standard wykazano, że efektywność kliniczna stosowanych w politerapii z metotreksatem tofacytynibu i adalimumabu jest porównywalna (badanie non-inferiority) u pacjentów nieodpowiadających na leczenie csDMARDs. W ocenie remisji choroby i ocenie szansy na uzyskanie niskiej aktywności choroby (w skali SDAI, DAS28) nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Wnioskodawca przedstawił także porównanie pośrednie z wszystkimi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w ramach programu lekowego (ADA, CER, ETN, INF, GOL, RTX, TOC). Wykazano, że tofacytynib stosowany w politerapii z metotreksatem a także w monoterapii charakteryzuje się zbliżonymi parametrami odnoszącymi się do skuteczności leczenia w tym związanymi z szansą uzyskiwania remisji choroby wg DAS28(OB) w porównaniu do innych leków stosowanych w ramach programu lekowego.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące od 6194 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych wykazała, że najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia a ponadto obserwowano zakażenia oportunistyczne (np. gruźlicę, zakażenia kryptokokami, histoplazmozę, kandydozę przełyku, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem BK oraz listeriozę).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa przedstawiono przegląd wyników 7 badań bez randomizacji 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 notowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg oddechowych.

Według wytycznych klinicznych EULAR 2016, ACR 2015 i NICE 2017 celowane syntetyczne leki przeciwreumatyczne, do których zaliczany jest tofacytynib (tsDMARDs) są zalecane po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnymi syntetycznymi lekami przeciwreumatycznymi (csDMARDs), a także po u pacjentów po niepowodzeniu leczenia bDMARDs.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych. W rekomendacjach pozytywnych (NICE oraz SMC) zwraca się na nie gorszą skuteczność TOFA w porównaniu do technologii alternatywnych oraz korzyści płynące z doustnej drogi podania leku. W rekomendacjach zwraca się uwagę na konieczność obniżenia ceny 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.

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%. Lek nie jest refundowany w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski.

Problem ekonomiczny

W przeprowadzonej analizie ekonomicznej (metodą minimalizacji kosztów) porównano efektywność kosztową stosowania tofacytynibu w porównaniu z wszystkimi lekami stosowanymi 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. Wykazano, że stosowanie tofacytynibu w perspektywie 18 miesięcy w wariancie z RSS będzie wiązało się [REDACTED]

Objęcie refundacją tofacytynibu w wariancie z RSS spowoduje spadek wydatków wynoszący [REDACTED]

Pewne wątpliwości budzi zastosowanie techniki minimalizacji kosztów przy ocenie kosztów prowadzenia terapii, ponieważ założenie o identycznej skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych leków nie zostało potwierdzone w przeprowadzonych analizach, a co więcej dla niektórych parametrów wykazano istnienie istotnych statystycznie różnic.

Główne argumenty decyzji

Wnioskowany program lekowy dotyczy stosowania tofacytynibu w 2 podgrupach pacjentów: chorych z wysoką aktywnością RZS oraz chorych z innymi postaciami RZS, niezależnie od stopnia zaawansowania tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs. W populacji pacjentów z wysoką aktywnością RZS po niepowodzeniu co najmniej dwoma csDMARDs w politerapii z metotreksatem wykazano, że tofacytynib jest co najmniej równie skuteczny jak adalimumab. W przypadku pacjentów z innymi postaciami RZS brak jest dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej technologii lekowej w tej podgrupie chorych. Podgrupa ta nie została także uwzględniona w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Należy zauważyć, że w analizie skuteczności brak jest badań dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Ponadto, brak jest danych dotyczących skuteczności tofacytynibu w grupie chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

Lek jest obecny na rynku od roku 2017, dlatego w chwili obecnej trudno jest ocenić jego praktyczną wartość kliniczną. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że główne ciężkie działania niepożądane są związane z ryzykiem pojawienia się ciężkich zakażeń. Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie tofacytynibu będzie [REDACTED] niż innych leków aktualnie używanych w programie lekowym [REDACTED]. Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie tofacytynibu będzie prowadziło do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego od [REDACTED] w pierwszym roku refundacji do ponad [REDACTED] w piątym roku refundacji.

Podsumowując, biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, wskazujące na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z komparatorami oraz zmniejszenie obciążeń budżetowych, związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii, Rada sugeruje objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii, pod warunkiem obniżenia kosztu leku do poziomu zapewniającego niższe koszty leczenia.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.10.2018 „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)«”. 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 Pfizer Polska 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.