



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Xeljanz (tofacytynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem
jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.20.2019

Data ukończenia: 18.07.2019

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 2016 poz.1764) 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.

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, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

5-ASA	5-ASA, preparaty kwasu 5-aminoacetylosalicylowego
6-MP	6-merkaptopuryna
ADA	Adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CysA	Cyklosporyna A
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. Health Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBD PRT	Kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia u chorych na zapalne choroby jelit (ang. The Inflammato-ry Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact)
IBDQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na zapalne choroby jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

IFN	Interferon
IFX	Infliksymab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
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)
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. Major Adverse Cardiovascular Events)
MCS	skala psychiczna oceniana w ramach kwestionariusza SF-36 v2 (z ang. Mental Component Summary)
MD	różnica średnich (mean difference)
MTC	Metaanaliza sieciowa (model Mixed Treatment Comparison)
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
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
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)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
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)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. Treatment-Emergent Adverse Events)
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPL	uzgodniony program lekowy
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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, 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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
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	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	86
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	106
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	106

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	111
4.3.	Komentarz Agencji	115
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	117
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	117
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	117
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	117
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	119
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	119
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	120
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	121
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	125
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	126
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	127
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	128
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	128
5.4.	Komentarz Agencji	129
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	130
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	130
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	130
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	131
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	132
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	133
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	135
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	137
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	140
6.4.	Komentarz Agencji	140
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	142
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	143
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	145
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	147
11.	Kluczowe informacje i wnioski	149
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	170
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	171
14.	Źródła.....	172
15.	Załączniki.....	174

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.05.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4611.2018.PB.IV;
PLR.4600.4610.2018.PB.IV

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl., EAN: 5415062342800;
 - Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100.
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl. –
 - Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl. –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X 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 Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.05.2019, znak PLR.4600.4611.2018.PB.IV; PLR.4600.4610.2018.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 14.05.2019), 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl., EAN: 5415062342800;
- Xeljanz, tofacytynib, 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 11.06.2019, znak OT.4331.20.2019.MR.2. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.07.2019 pismem znak 1134/03/07/2019/WG/H&V z dnia 03.07.2019.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Analiza ekonomiczna dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Analiza ekonomiczna. Analiza wpływu na budżet płatnika. Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Aktualizacja wyników. [redacted], Kraków 2019.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xeljanz, tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl., EAN: 5415062342800; Xeljanz, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100;
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA29.
Substancja czynna	Tofacytynib
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
Dawkowanie	Zalecana dawka to 10 mg podawana doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym i 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym.
Droga podania	Podanie doustne.
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 łączy 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, IL6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

Źródło: ChPL Xeljanz.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Tofacytynib 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. Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Tofacytynib w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug).</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek Xeljanz oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, wskazującym konieczność dodatkowego monitorowania.

Źródło: ChPL Xeljanz.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xeljanz był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów. W tabeli poniżej przedstawiono stanowisko Prezesa AOTMiT i opinię Rady przejrzystości (RP) z 2017 i 2015 roku (Zlecenie 143/2017 i 43/2015 w BIP AOTMiT) nt. stosowania leku Entyvio (wedolizumab) i Inflectra (infliksymab) i w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” we wskazaniu tożsamym z omawianym w niniejszej AWA.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2017 z dnia 24 lipca 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego B55: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” i stosowanie go u pacjentów z ciężką postacią WZJG w drugiej linii leczenia biologicznego, czyli w przypadkach nieskuteczności leczenia hamującego TNFalfa, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag do kryteriów kwalifikacji do leczenia wedolizumabem w ramach programu lekowego oraz obniżenia ceny leku. Rada Przejrzystości uważa propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>ENTYVIO (Wedolizumab) jest unikatowym lekiem biologicznym, przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko jelitowo-specyficznej integralinie alfa4beta7. Jego skuteczność w przypadkach średnio- i ciężko-nasilonego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) leczonych uprzednio terapią standardową bądź inbitorami TNFalfa została wykazana w randomizowanych badaniach klinicznych. Nie przeprowadzono jednak bezpośredniego porównania skuteczności leku ENTYVIO z infliximabem, bądź innym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko TNFalfa.</p> <p>Zgodnie z wnioskiem, lek ENTYVIO miałby być podawany w ramach programu lekowego dorosłym pacjentom z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNFalfa). Rada uważa, że lek ENTYVIO w ciężkiej postaci WZJG może być stosowany jedynie jako druga linia leczenia biologicznego, czyli w przypadkach nieskuteczności leczenia hamującego TNFalfa. Wyniki badań klinicznych oraz opinie ekspertów wskazują, że stosowanie u niektórych pacjentów leku ENTYVIO, jako drugiej linii leczenia biologicznego, pozwoli opóźnić włączenie intensywnej steroidoterapii, bądź interwencji chirurgicznej. Lek jest refundowany w wielu krajach UE. Ponadto Rada uważa, że warunkiem finansowania ze środków publicznych jest obniżenie ceny leku ENTYVIO.</p>
<p>Rekomendacja nr 47/2017 z dnia 28 lipca 2017r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Oceniana technologia medyczna wnioskowana jest w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dwóch populacjach pacjentów: po niepowodzeniu leczenia standardowego (jako druga linia leczenia) oraz po niepowodzeniu leczenia lekami biologicznymi z grupy anty-TNF (jako trzecia linia leczenia). W ramach analiz przedstawiono zatem porównanie do infliksymabu oraz leczenia standardowego, co uznano za postępowanie zasadne.</p> <p>W ramach analizy klinicznej wyniki dla porównania wedolizumab vs. infliksymab dla okresu indukcji wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Natomiast dla okresu indukcji i leczenia podtrzymującego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii wedolizumabem. Mimo tego, należy mieć na uwadze, że wyniki analizy pochodzą z porównania pośredniego, które obarczone jest niepewnością wnioskowania. Niepewności te dodatkowo zwiększa fakt, że wyniki badania wykorzystanego do ww. porównania pochodziły z danych niepublikowanych. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami związanymi m.in. z heterogenicznością badań, czy też rozbieżnościami pomiędzy charakterystyką populacji wnioskowanej a populacją w badaniach.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej dla porównania wedolizumab vs. infliksymab wnioskowana technologia okazała się nieefektywna kosztowo. Ponadto w modelu wykorzystano dane, które nie znajdują potwierdzenia w dostępnych dowodach klinicznych. Przyjęte założenia sugerują obniżenie efektu zdrowotnego w ramieniu komparatora oraz możliwe zawyżenie kosztów jego stosowania, przez przyjęcie obliczeń dla liczby fiolek leków nie zaś faktycznego zużycia leku.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyższe wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej (w obydwu grupach chorych). Niemniej jednak oszacowania w budżecie wskazują na niedoszacowanie populacji docelowej, ze względu na nie uwzględnienie w nich populacji pacjentów o umiarkowanym stadium choroby. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika przy uwzględnieniu skrajnie konserwatywnych założeń.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>W odniesieniu do porównania wedolizumabu do leczenia standardowego należy wskazać, że w ocenie Prezesa Agencji należy rozważyć możliwość finansowania wnioskowanej technologii w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (jako trzecia linia leczenia). Obecnie pacjenci po niepowodzeniu terapii inflksymabem mają możliwość stosowania jedynie leczenia standardowego. Analiza kliniczna wskazała natomiast, na różnice istotne statystycznie dla porównania wedolizumabu vs. leczenie standardowe na korzyść preparatu Entyvio. Również w ramach analizy ekonomicznej terapia ta okazała się efektywna kosztowo w porównaniu z leczeniem standardowym.</p> <p>Niemniej jednak, ze względu na niepewności związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która kwalifikować się będzie do leczenia wedolizumabem konieczne jest przyjęcie instrumentu podziału ryzyka, który zabezpieczy budżet płatnika publicznego, przed nadmiernym wzrostem populacji docelowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 18 grudnia 2015</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliksymbab), kod EAN 5909991078881, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego inflectra (infliksymbab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, kod EAN 5909991078881, we wskazaniu: zgodnie z załączonym do zlecenia uzgodnionym projektem programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p>Opis programu lekowego powinien uwzględniać wszystkie preparaty infliksymbabu stosowane w WZJG u dzieci i dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Za refundacją Infl ksymbabu w przedmiotowym wskazaniu przemawia skuteczność leku, wykazana w dwóch randomizowanych i zaślepionych badaniach u ludzi ze średnią i ciężką postacią WZJG, w stosunku do placebo i niejasno określonego najlepszego leczenia podtrzymującego.</p> <p>NICE 2015 zaleca infliksymbab, jako opcję terapeutyczną w leczeniu ciężkiego wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i dorosłych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, bądź były przeciwwskazania do takiego leczenia. Terapia infliksymbabem powinna być kontynuowana do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub przez 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. NICE podkreśla, że pacjenci u których doszło do nawrotu choroby powinni mieć szansę rozpoczęcia leczenia ponownie.</p> <p>Infliksymbab ma akceptowalne objawy niepożądane, ale sprzyja występowaniu infekcji (szczególnie groźne tbc i infekcje oportunistyczne, głównie pneumocystozę oraz predysponuje do rozwoju nowotworów, szczególnie chłoniaków.</p> <p>Eksperti są zgodni w opinii, że program leczenia WZJG powinien być objęty refundacją, także w leczeniu podtrzymującym. Konsultant krajowy as. gastroenterologii uważa, że „Brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym było kompletnie niezrozumiałe a nawet szkodliwe. Chorzy, u których uzyskano poprawę koniecznie powinni mieć kontynuowane leczenie inaczej dochodzi do nawrotu(ów), których leczenie będzie coraz trudniejsze”.</p>
<p>Rekomendacja nr 100/2015 z dnia 23 grudnia 2015 r</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymbab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, kod EAN 5909991078881, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych inflksymbabu w terapii podtrzymującej u pacjentów z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).</p> <p>W odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych, wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa (w analizowanym okresie obserwacji) infl ksymbabu w leczeniu WZJG, ale zostały przedstawione łącznie dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, co uniemożliwia ocenę wpływu terapii podtrzymującej (wnioskowane wskazanie) na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jednocześnie wskazać należy, że populacja w badaniach włączonych nie była w pełni zgodna z tą, która byłaby włączona do proponowanego programu lekowego - nie odnaleziono badań obejmujących pacjentów po odpowiedzi na inflksymbab w indukcji, którzy otrzymywaliby inflksymbab + leczenie standardowe w porównaniu z leczeniem standardowym w podtrzymaniu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest kosztowo nieefektywna – w wariacie bez RSS inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 6-krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności. Jednocześnie wyniki uzyskane w analizie podlegają licznym ograniczeniom, przede wszystkim z uwagi na dane wejściowe (dowody naukowe nie odpowiadały populacji wnioskowanej, szczególnie dla komparatora).</p> <p>W odniesieniu do populacji pediatrycznej wskazać należy, że do analizy klinicznej włączono badania przeprowadzone na małych populacjach (10, 33 i 60 pacjentów), natomiast charakterystyka wyjściowa pacjentów nie odpowiadała w pełni populacji docelowej proponowanego programu lekowego w zakresie ciężkości choroby oraz wieku, istnieją także wątpliwości co do wcześniejszego leczenia w tej grupie. W związku z powyższym niewłaściwe byłoby uogólnianie wyników przedstawionych w analizie wnioskodawcy na całą populację docelową.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Analizę ekonomiczną dla populacji pediatrycznej, wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości dla wyników dotyczących dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG, a biorąc pod uwagę fakt, że u pacjentów pediatrycznych choroba jest bardziej nasilona i charakteryzuje się gorszym rokowaniem, brak jest uzasadnienia dla przyjmowania użyteczności odpowiadającej pacjentom dorosłym. Dlatego też wyniki w niej uzyskane mogą nie znaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego. Jednocześnie technologia nie jest efektywna kosztowo.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono dla liczebności populacji oszacowanej na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego, wobec czego mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów mogących skorzystać z wprowadzenia omawianego programu. Przekłada się to na ograniczenie dotyczące wiarygodności uzyskanych wyników w analizie wpływu na budżet.</p> <p>Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii dla obydwu populacji i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl. – [REDACTED] Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl. – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa - odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do leczenia tofacytynibem	[REDACTED]
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	[REDACTED]

	<p>[Redacted]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Zakończenie leczenia w programie</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Schemat dawkowania leków w programie</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie leczenia tofacytynibem</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>[Redacted]</p>

--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował RSS.

W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnymi kryteriami refundacyjnymi dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci WZJG.

Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” o możliwość leczenia pacjentów tofacytynibem z ciężką postacią WZJG, obejmującą:

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia zidentyfikowane przez ekspertów klinicznych zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA: „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący utrzymujące się zmiany zapalne w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarniniaków). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

Etiologia i patogenez

WZJG należy wraz z ChLC do grupy nieswoistych zapaleń jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą czynniki:

- genetyczne – rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie (RNF186, OTUD3, PLA2G2E, IFNG, IL26, IL22);
- środowiskowe – bakterie flory jelitowej; flora bakteryjna w nieswoistych zapaleniach jelit różni się ilościowo i jakościowo od występującej u osób zdrowych; szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*. Osoby, którym wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 r.ż. rzadziej chorują na WZJG. U osób, które zaprzęstały palenia choroba rozwija się częściej niż u osób nigdy niepalących.
- Immunologiczne – we WZJG następuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4. W odróżnieniu do ChLC, gdzie istotna jest aktywacja populacji Th1, we WZJG dominuje aktywacja populacji Th2, odpowiedzialnej za produkcję interleukin. Wywołuje to zwiększoną produkcję przeciwciał (dominujący hormonalny typ odpowiedzi immunologicznej). Istotą procesu zapalnego jelit jest przewaga cytokin prozapalnych (TNF α , IL1 β , IL8, IL12) nad cytokinami przeciwzapalnymi (ILra, IL4, IL0, IL13).

Postacie kliniczne choroby

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływa na drogę podania leku (doustnie lub odbytniczo) i na decyzje o nadzorze związanym ze zwiększonym ryzykiem nowotworu jelita grubego.

Rozmieszczenie zmian obejmuje:

- proctitis – zmiany ograniczone do odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczo-esiczego),
- postać lewostronna – zmiany zlokalizowane dystalnie do zagięcia śledzionowego,
- postać rozległa – zmiany zlokalizowane proksymalnie do zagięcia śledzionowego, w tym pancolitis

Naturalny przebieg choroby i objawy WZJG

Kardynalnym objawem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest krwawa biegunka oraz objawy towarzyszące takie jak: kolki i bóle brzucha, silne parcie na stolec. WZJG jest to ciężka choroba, która przed wprowadzeniem leczenia charakteryzowała się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Obecnie istniejące możliwości diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie choroby i jej leczenie spowodowały znaczący spadek śmiertelności. Jednak ciężkie zapalenie jelita grubego jest nadal chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. W przypadku chorych na WZJG regułą są okresy samoistnego cofania się objawów – tzw. remisji. Jednak po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach objawy choroby mogą znowu powrócić. Istnieje niestety też grupa chorych, którzy dolegliwości mają stale, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby jest piorunujący, zagrażający życiu.

W przewlekłym przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły niezbyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nielezione wrzodziejące zapalenie jelita grubego może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebiecia do jamy otrzewnej i ciężkiej anemii. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą powodować zagrażające życiu powikłania takie jak: przedziurawienie okrężnicy i toksyczne rozdęcie okrężnicy oraz powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej.

Zmiany WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego (*backwash ileitis*).

- Objawy jelitowe

Pierwszym objawem choroby jest zwykle przewlekła (dłużej niż 6 tygodni) biegunka z widoczną domieszką świeżej krwi. Występuje ona u ok. 90% chorych. Nasilenie objawów zależy od rozległości i nasilenia zmian w jelicie (ocenianego w endoskopii stopnia uszkodzenia błony śluzowej).

Przy zmianach rozległych dominuje przewlekła biegunka z domieszką świeżej krwi lub obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Występują także: gwałtowne uczucia parcia na stolec, domieszka treści śluzowo-ropnej w stolcu, nocne wypróżnienia, kurczowe bóle brzucha lub dolegliwości bólowe w okolicy lewego dołu biodrowego nasilone bezpośrednio przed wypróżnieniem i łagodniejące po oddaniu stolca. Chorzy ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy mają zwykle objawy gwałtownego parcia na stolec z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i czasem zaparcia stolca zamiast biegunki.

- Objawy ogólne

Objawom ze strony jelita grubego mogą towarzyszyć zaburzenia ogólnoustrojowe: gorączka, tachykardia, chudnięcie, nudności i wymioty.

- Objawy pozajelitowe

W przebiegu WZJG możliwe są objawy pozajelitowe dotyczące: stawów, skóry lub błony śluzowej jamy ustnej, narządów wewnętrznych (wątroba), układu naczyniowego (zakrzepica żylna).

Ocena aktywności choroby

Ustalenie stopnia aktywności choroby decyduje o wyborze sposobu leczenia. W skalach aktywności klinicznych, opartych na objawach chorobowych, badaniu endoskopowym i wynikach badań laboratoryjnych, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną, ciężką oraz stan klinicznej remisji. Większość używanych skal, określających aktywność choroby, została opracowana na potrzeby pacjentów dorosłych, a następnie zmodyfikowana do zastosowania u dzieci.

W celu identyfikacji i wyłonienia poszczególnych grup zaawansowania choroby najczęściej stosuje się klasyfikację:

- skalę Mayo lub
- skalę PUCAI (ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

Skala Mayo służy do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) zgodnie z poniższą tabelą. W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny w skali Mayo wynosi od 0 do 12. Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby.

Tabela 6. Klasyfikacja Mayo oceniająca aktywność WZJG z uwzględnieniem obrazu endoskopowego

Objawy	Punkty
Liczba płynnych wypróżnień nas dobę	0 = prawidłowa dla chorego liczba stolców
	1 = 1-2 stolce ponad normę dla chorego
	2 = 3-4 stolce ponad normę dla chorego
	3 = 5 lub więcej stolców ponad normę dla chorego
Obecność krwi w stolcu	0 = nieobecna
	1 = 1-2 pasma krwi w mniej niż połowa stolców
	2 = 3-4 krew widoczna w większości stolców
	3 = 5 krew niezależnie od stolca
Obraz endoskopowy	0 = norma lub choroba nieaktywna
	1 = lekki rzut choroby (rumień, zatarty rysunek naczyń, niewielka kruchość błony śluzowej)
	2 = średnio-ciężki rzut choroby (wyraźny rumień, zatarcie rysunku naczyń, kruchość błony śluzowej, nadżerki)
	3 = ciężki rzut choroby (samoistna krwawliwość, owrzodzenia)
Ogólna ocena lekarza	0 = norma
	1 = lekki rzut choroby
	2 = średnio-ciężki rzut choroby
	3 = ciężki rzut choroby

Interpretacja: 0 pkt. – remisja choroby; 1–4 pkt. – łagodna postać choroby; 5–8 pkt. – choroba o średniej aktywności; 9–12 pkt. – ciężki rzut WZJG.

Turner i wsp. w 2007 roku zaproponowali ocenę ciężkości rzutu choroby u dzieci (**PUCAI**) na podstawie nieinwazyjnej skali punktowej, opartej na objawach chorobowych. W ocenie aktywności chorobowej uwzględnione zostały następujące statystycznie istotne objawy: ból brzucha, krwawienie z układu pokarmowego, konsystencja stolców i ich liczba w ciągu doby, oddawanie stolca w nocy oraz poziom aktywności pacjenta. W zależności od liczby uzyskanych punktów oceniana jest ciężkość rzutu choroby.

Tabela 7. Klasyfikacja PUCAI

Oceniany parametr	Natężenie/wartość	Punktacja
Ból brzucha	Brak	0
	Ból, który może być ignorowany	5
	Ból, który nie może być ignorowany	10
Krwawienie z odbytnicy	Brak	0
	Niewielka ilość krwi, mniej niż w <50% stolców	10
	Mała ilość krwi w większości stolców	20
	Duża ilość krwi w ponad 50% stolców	30
Konsystencja stolca	Uformowany	0
	Częściowo uformowany	5
	Nieufornowany całkowicie	10
Ilość stolców/dobę	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Stolce w nocy (jakikolwiek epizod będący przyczyną przebudzenia)	Nie	0
	Tak	10
Poziom aktywności	Nie ogranicza aktywności	0
	Sporadyczne ograniczenie aktywności	5
	Poważne ograniczenie aktywności	10
SUMA		0-85

Interpretacja wyników klasyfikacji PUCAI: ≥ 65 pkt. – ciężki rzut; 35-64 pkt. – rzut umiarkowany; 10-34 pkt. – rzut łagodny; <10 pkt. – postać nieaktywna (remisja).

Źródło: Szczeklik 2011, Pawlik 2011, Iwańczak 2011, ECCO ESPGHAN 2012, PTGE 2013, Ordas 2012.

Epidemiologia

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Zakładając, że w Polsce zapadalność na WZJG nie odbiega od średniej europejskiej, rocznie powinno być rozpoznawane około 700 przypadków WZJG i około 180 – 250 ChL-C, a liczba chorych przekraczać

znacznie 50 000. Pierwsze ogólnopolskie badanie zachorowalności wśród dzieci, prowadzone w latach 2003-2004, mówi o ponad 250 nowo rozpoznanych przypadkach rocznie

Brytyjskie dane epidemiologiczne opublikowane przez NICE wskazują, że ok. 80% osób dotkniętych chorobą ma postać łagodną lub umiarkowaną, natomiast 20% pacjentów ma ciężką postać WZJG. Istnieją tylko pojedyncze badania oceniające ciężkość rzutu WZJG w populacji dziecięcej, wskazujące na rozpoznanie ciężkiej postaci choroby u ok. 15 - 57% pacjentów w tej grupie wiekowej. Należy zaznaczyć, że ryzyko występowania ciężkiego rzutu u dorosłych pacjentów jest mniejsze i wynosi 15-25%. Wykazane różnice mogą być związane z rozległością zmian zapalnych u dorosłych i dzieci. Postać rozległa występuje u 60% do 80% wszystkich przypadków WZJG mających początek w okresie dziecięcym, dwa razy częściej niż w przypadku pacjentów dorosłych. Ponieważ stopień rozległości zmian zapalnych związany jest z ciężkością choroby, WZJG w populacji pediatrycznej ma gorszy przebieg, u 30% do 40% zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu kolektomii w ciągu 10 lat trwania choroby, w porównaniu do 20% u dorosłych pacjentów.

Leczenie

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

1. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby. Oprócz tabletek mamy do dyspozycji także inne postacie 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.
2. Doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy (GKS) (hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewk do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. hydrokortyzon, metyloprednizolon) są skutecznymi lekami w umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i pozwalają na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon stosuje się u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
3. Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.
4. W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciało monoklonalne – infliksymab i adalimumab.
5. Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

Źródło: Mokrowiecka A. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa), <http://gastrologia.mp.pl/> [dostęp 11.07.2019], Eaden 2003, Szczekliak 2011, Pawlik 2011, ECCO ESPGHAN 2012.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 K51 (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące) w latach 2016 – 2019 r., według danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 19.06.2019 r. znak: DGL.4450.151.2019, 2019.36679.PD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba pacjentów w podziale na grupy wiekowe 6 – 17 lat i ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K51 (z rozszerzeniami) określone u pacjentów jako główne w latach 2016 – 2019

Rok realizacji	Liczba pacjentów (wiek: 6-17 lat)	Liczba pacjentów (wiek: od 18 r. ż.)
2016	2 061	65 688
2017	2 016	65 756
2018	1 946	66 135
2019*	1 118	34 727

*dane za rok 2019 obejmują miesiące styczeń - marzec

Tabela 9. Liczba pacjentów w podziale na grupy wiekowe 6 – 17 lat i ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K51 (z rozszerzeniami) określone

u pacjentów jako główne bądź współlistniejące i leczonych w latach 2016 – 2019 w ramach funkcjonującego programu lekowego B.55 dedykowanego ww. pacjentom

Rok realizacji	Liczba pacjentów (wiek: 6-17 lat)	Liczba pacjentów (wiek: od 18 r. ż.)
2016	-	251
2017	30	377
2018	75	623
2019*	49	480

*dane za rok 2019 obejmują miesiące styczeń – marzec

Ekspersi kliniczni

Tabela 10. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu: Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (WZJG) (ICD-10 K51)

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Okolo 60 tysięcy	Okolo 1500	Trudne do oszacowania. Liczba pacjentów z WZJG leczonych w ramach programu terapeutycznego rośnie o kilkadziesiąt osób rocznie. W 2018 roku leczono w Polsce okolo 750 osób z WZJG. Prawdopodobnie tofacytynib otrzyma początkowo nie więcej niż 150-200 osób rocznie, z biegiem czasu więcej.	Szacunek własny

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 12 czerwca 2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu WZJG. Skupiono się przede wszystkim na odnalezieniu wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych, w dalszej kolejności innych, np. amerykańskich.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Embase i Cochrane oraz Trip DataBase z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących substancji czynnej i jednostki chorobowej.

- American College of Gastroenterology (ACG),
- American Gastroenterological Association (AGA),
- Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE),
- British Society of Gastroenterology (BSG),
- European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)
- Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG),
- World Gastroenterology Organization (WGO).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
Wytyczne polskie																	
<p style="text-align: center;">Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego 2017</p>	<p>Obecnie w Polsce w leczeniu CU zastosowanie znalazły głównie inhibitory czynnika martwicy nowotworów α (tumour necrosis factor α – TNF-α), tj. infliksymab i adalimumab, wykazujące skuteczność zarówno w indukcji remisji, jak i jej podtrzymaniu. Są to przeciwciała przeciwko TNF-α. Jednym ze wskazań do stosowania inhibitorów TNF-α jest aktywne CU nieodpowiadające na leczenie GKS i/lub lekami immunomodulującymi. W Polsce możliwe jest leczenie w ramach programu terapeutycznego obejmującego trzy dawki indukcyjne infl ksymbabu 5 mg/kg m.c. podawane według schematu: 0, po 2 i po 6 tygodniach, a następnie co 2 miesiące przez rok. Taka terapia powinna być jednak prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach gastroenterologicznych. Do leczenia CU zarejestrowany jest również wedolizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw integrynie $\alpha 4\beta 7$, aczkolwiek leczenie to nie jest w Polsce refundowane.</p> <p>U chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem obejmującym całe jelito grube (pancolitis) lekami z wyboru są preparaty 5-ASA stosowane doustnie w dawce co najmniej 3 g/dobę. Przy braku odpowiedzi należy rozpocząć leczenie budezonidem MMX w dawce 9 mg/dobę, a w razie nieskuteczności GKS o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym remisję stosuje się doustne preparaty 5-ASA w dawce co najmniej 2 g/dobę. W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego preparatami 5-ASA oraz u chorych, u których wystąpiło zjawisko steroidozależności lub steroidooporności, lekami z wyboru są analogi tiopuryn (azatiopryna 2,0–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna 1,0–1,5 mg/kg m.c./dobę). U chorych, u których nie uzyskano remisji bez GKS pomimo stosowania tiopuryn, lub w przypadkach nietolerancji tiopuryn oraz steroidooporności, stosuje się inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna) lub inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab).</p>																
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 560 679 582">Rzut, zasięg</th> <th data-bbox="687 560 938 582">Proctitis ulcerosa</th> <th data-bbox="946 560 1197 582">Left-sided colitis</th> <th data-bbox="1204 560 1469 582">Pancolitis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 589 679 611">łagodny, umiarkowany</td> <td data-bbox="687 589 938 768">5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, steroidy doodbytnicze (pianka, czopki)</td> <td data-bbox="946 589 1197 768">5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, budezonid MMX, steroidy o działaniu układowym</td> <td data-bbox="1204 589 1469 768">5-ASA (doustnie), budezonid MMX, steroidy o działaniu układowym</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 775 679 797">ciężki</td> <td colspan="3" data-bbox="687 775 1469 797" style="text-align: center;">leczenie w warunkach szpitalnych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 804 679 826">remisja</td> <td data-bbox="687 804 938 826">5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny</td> <td data-bbox="946 804 1197 826">5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny</td> <td data-bbox="1204 804 1469 826">5-ASA (doustnie), tiopuryny</td> </tr> </tbody> </table>	Rzut, zasięg	Proctitis ulcerosa	Left-sided colitis	Pancolitis	łagodny, umiarkowany	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, steroidy doodbytnicze (pianka, czopki)	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, budezonid MMX, steroidy o działaniu układowym	5-ASA (doustnie), budezonid MMX, steroidy o działaniu układowym	ciężki	leczenie w warunkach szpitalnych			remisja	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (doustnie), tiopuryny
	Rzut, zasięg	Proctitis ulcerosa	Left-sided colitis	Pancolitis													
	łagodny, umiarkowany	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, steroidy doodbytnicze (pianka, czopki)	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, budezonid MMX, steroidy o działaniu układowym	5-ASA (doustnie), budezonid MMX, steroidy o działaniu układowym													
	ciężki	leczenie w warunkach szpitalnych															
remisja	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (doustnie), tiopuryny														
5-ASA – kwas aminosalicylowy, wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. ulcerative colitis, łac. colitis ulcerosa – CU)																	
<p style="text-align: center;">Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2013/update 2015</p>	<p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p>																
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Celem leczenia jest uzyskanie potwierdzonej endoskopowo remisji klinicznej bez konieczności stosowania steroidów. Pomocnym badaniem w monitorowaniu skuteczności leczenia jest ocena stężenia kalprotektyny w stolcu. A – 100%. 2. W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków w formie czopków doodbytniczych. Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna, a w razie jej nieskuteczności steroidy stosowane doodbytniczo. A – 100%. 3. W przypadku zmian lewostronnych o aktywności małej do średniej postępowaniem z wyboru jest stosowanie doustnie preparatów sulfasalazyny lub mesalazyny oraz preparatów o działaniu miejscowym. W razie braku odpowiedzi należy zastosować steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny doustnie i/lub w postaci wlewek lub pianek doodbytniczych. A – 100%. 4. Postać z zajęciem całego jelita grubego. W postaci WZJG z zajęciem całego jelita grubego (pancolitis) o aktywności małej do średniej lekami pierwszego wyboru są doustne preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce co najmniej 3 g/dobę. W przypadku braku odpowiedzi należy dołączyć steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się doustnie preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce 2 g/dobę. A – 86% 5. W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego sulfasalazyną lub mesalazyną lekami drugiego wyboru są pochodne tiopuryn. A – 100%. 6. W przypadku wystąpienia zjawiska steroidooporności lub steroidozależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.). A – 100%. 7. W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anti-TNF. A – 100%. <p><u>Leczenie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lekami z wyboru w ciężkim rzucie WZJG są steroidy o działaniu układowym podawane dożylnie w dawce dobowej nieprzekraczającej 60 mg w przeliczeniu na metyloprednizolon (400 mg w przeliczeniu na hydrokortyzon). Leczenie dodatkowe (wyrównanie ewentualnych niedoborów wodno- -elektrolitowych, antybiotyki, leczenie żywieniowe, leczenie niedokrwistości, profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych) powinno być prowadzone równoległe w zależności od stanu chorego i wyników badań laboratoryjnych. A – 86%. 2. W przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3–4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową cyklosporyną (2 mg/kg m.c. dożylnie) lub infl ksymbabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.). Brak poprawy jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego. A – 86%, B – 14%. 3. W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infliksymab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. A – 100%. 4. Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w każdym przypadku ciężkiego rzutu WZJG. Wskazaniami do pilnego leczenia operacyjnego są ponadto: perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie z przewodu 																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pokarmowego. Brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne oraz rak jelita grubego są wskazaniami do planowego leczenia chirurgicznego. A – 100%.</p> <p>5. Steroidy stosowane przewlekłe (powyżej 20 mg/ dobę przez co najmniej 6 tygodni w przeliczeniu na prednizolon) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań około- i pooperacyjnych. Tiopuryny nie zwiększają ryzyka rozwoju powikłań około- i pooperacyjnych. Dane dotyczące terapii anty-TNF są niepełne i niejednoznaczne. A – 100%.</p> <p>W zaktualizowanych wytycznych budezonid MMX (z ang. <i>Multi Matrix System</i>) stosowany raz dziennie w dawce 9 mg jest skuteczny w indukcji remisji u pacjentów z łagodnym do umiarkowanym aktywnym WZJG, w sytuacji, kiedy nie osiągnięto remisji po leczeniu mesalazyną lub sulfasalazyną lub przy braku tolerancji leków 5-ASA. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa, budezonid MMX powinien być pierwszym wyborem w ramach terapii steroidami. Stosowanie wedolizumabu jest wskazane w przypadku braku skuteczności bądź nietolerancji względem konwencjonalnej terapii i/lub leczenia z wykorzystaniem leków z grupy anty-TNFα, u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG. Jak zaznaczono w wytycznych golimumab jest skuteczny w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG u pacjentów opornych lub nietolerujących leczenia standardowego. Poziom poparcia A- akceptacja w całości, B- akceptacja z pewnym zastrzeżeniem, C- akceptacja z poważnym zastrzeżeniem, D- odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem, E- odrzucenie w całości.</p>
NICE 2019	<p style="text-align: center;">Wytyczne zagraniczne</p> <p><u>Lewostronne WZJG: postać łagodna do umiarkowanej</u> Leczeniem pierwszego rzutu są aminosalicylany. Jeśli remisja nie zostanie osiągnięta w ciągu 4 tygodni, należy rozważyć: dodanie wysokiej dawki doustnego aminosalicylanu do miejscowego aminosalicylanu lub przejście na doustne aminosalicylany w wysokiej dawce i ograniczyć miejscowe kortykosteroid. Jeśli konieczne jest dalsze leczenie, należy przerwać leczenie miejscowe i zaoferować doustne aminosalicylan i doustne kortykosteroidy.</p> <p><u>Rozległe WZJG: postać łagodna do umiarkowanej</u> Aby wywołać remisję u osób z łagodną lub umiarkowaną postacią WZJG aminosalicylan zastosowane miejscowo i doustne wysokie dawki aminosalicylanów są rekomendowane jako leczenie pierwszego rzutu. Jeśli remisji nie uda się osiągnąć w ciągu 4 tygodni, należy przerwać podawanie aminosalicylanu i podać wysoką dawkę doustnych aminosalicylanów wraz z podawanymi doustnie kortykosteroidami. U osób, które nie tolerują aminosalicylanów, należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów.</p> <p><u>Dalsze leczenie WZJG postać od umiarkowanej do ciężkiej</u> Tofacytynib rekomendowany jest w leczeniu pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.</p> <p>Inflixymab, adalimumab i golimumab są rekomendowane (w zakresie swoich wskazań rejestracyjnych) jako opcje w leczeniu pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG z niewystarczającą odpowiedzią na terapię konwencjonalną z zastosowaniem kortykosteroidów i merkaptopuryny lub azatiopryny, lub z nietolerancją, lub przeciwwskazaniami do takich terapii. Inflixymab, adalimumab i golimumab powinny być podawane zgodnie z zaplanowanym przebiegiem leczenia do momentu niepowodzenia terapii (w tym konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego) lub nie dłużej jak 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia (w zależności co nastąpi wcześniej). Decyzja o dalszym leczeniu zależy od specjalisty, który powinien rozważyć z pacjentem bądź jego opiekunem korzyści i ryzyko kontynuacji terapii. Terapia powinna być kontynuowana tylko jeśli są jednoznaczne dowody wskazujące na odpowiedź determinowaną objawami klinicznymi, markerami biologicznymi i badaniami (w tym endoskopia, o ile jest konieczna). Pacjenci, którzy kontynuują leczenie powinni być ponownie oceniani przynajmniej co 12 miesięcy w celu weryfikacji, czy trwające leczenie jest w dalszym ciągu klinicznie zasadne. Należy rozważyć próbną wycofanie z leczenia dla wszystkich pacjentów, którzy są w stabilnej klinicznej remisji. Pacjentom z nawrotami choroby po przerwaniu leczenia należy umożliwić ponowne rozpoczęcie terapii.</p> <p>Wytyczne dla inflixymabu odnoszą się do terapii indukującej z zastosowaniem 3 dawek leku. Inflixymab jest rekomendowany jako opcja w leczeniu ostrych zaostrzeń ciężkiej postaci aktywnego WZJG tylko dla pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub klinicznie nieodpowiednia, w oparciu o dokładną ocenę ryzyka i korzyści leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie. W przypadku pacjentów, którzy nie spełniają powyższych kryteriów, inflixymab powinien być stosowany tylko w leczeniu ostrych zaostrzeń silnie aktywnego WZJG w ramach badań klinicznych.</p> <p>Wedolizumab jest rekomendowany (w zakresie wskazań rejestracyjnych) jako opcja w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci aktywnego WZJG u pacjentów dorosłych, o ile firma dostarczy wedolizumab z ceną uzgodnioną w ramach patient access scheme. Wedolizumab powinien być podawany do momentu aż przestanie działać bądź niezbędna jest interwencja chirurgiczna. W 12 miesiącu od momentu leczenia pacjenci powinni być ponownie oceniani, aby określić zasadność dalszego leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane tylko w przypadku jednoznacznych dowodów na utrzymujące się korzyści kliniczne z leczenia. W przypadku osób z pełną remisją w 12 miesiącu terapii należy rozważyć przerwanie wedolizumabu, a następnie wznowienie leczenia w przypadku wystąpienia nawrotu. Pacjenci kontynuujący terapię wedolizumabem powinni być ponownie oceniani przynajmniej co 12 miesięcy, aby określić czy zasadne jest dalsze leczenie wedolizumabem. W II linii leczenia ciężkiej, ostrej postaci WZJG (pacjent przyjęty do szpitala) u pacjentów, u których odnotowano niewielkie lub brak postępów w okresie 72 godzin od momentu rozpoczęcia podawania dożylnych kortykosteroidów lub, u których objawy pogorszyły się w dowolnym momencie pomimo leczenia kortykosteroidami, należy rozważyć dodanie do dożylnych kortykosteroidów dożylną cyklosporynę. Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę preferencje pacjenta.</p> <p><u>Terapia podtrzymująca</u> Wśród możliwych terapii stosowanych w celu podtrzymania remisji wytyczne wymieniają aminosalicylany podawane doustnie i/lub miejscowo oraz doustną azatioprynę lub merkaptopurynę.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>American College of Gastroenterology (ACG) 2019</p>	<p><u>Leczenie pacjentów WZJG postać od umiarkowanej do ciężkiej</u> 1. U pacjentów z umiarkowanie aktywnym WZJG zalecane jest podawanie doustne budezonid MMX do indukcji remisji (silny zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 2. U pacjentów z umiarkowanie lub ciężko aktywnym WZJG w jakimkolwiek zakresie zalecane są doustne kortykosteroidy ogólnoustrojowe w celu wywołania remisji (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 3. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG zalecane jest leczenie anty-TNF (adalimumab, golimumab, lub infliksymab) do indukcji remisji (silny zalecenie, wysoka jakość dowodów). 4. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, u których nie powiodła się terapia 5-ASA, u których do indukcji stosuje się terapię anty-TNF, sugeruje się, aby nie stosować 5-ASA w celu polepszenia skuteczności anty-TNFami (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). 5. Podczas gdy infliksymab jest stosowany jako terapia indukcyjna dla pacjentów z średnio lub bardzo aktywny WZJG, zalecane jest połączenie z tiopuryną (silne zalecenie, umiarkowane jakość dowodów dla azatiopryny). 5. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG wedolizumab jest zalecany do indukcji remisji (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 6. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, uprzednio nieskutecznie leczonych terapią anty-TNF, zalecany jest vedolizumab w celu indukcji remisji (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 7. U pacjentów z umiarkowanie lub ciężko aktywnym WZJG tofacitinib 10 mg doustnie przez 8 tygodni w celu wywołania remisji jest zalecany (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 8. U pacjentów z umiarkowanie lub ciężko aktywnym WZJG, uprzednio nieskutecznie leczonych terapią anty-TNF, zalecany jest tofacitinib w celu indukcji remisji (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 9. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, którzy odpowiadali na terapię anty-TNF, a teraz tracą odpowiedź, pomiar poziomy leku w surowicy i przeciwciała jest sugerowany w celu oceny przyczyny utraty odpowiedzi (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów). <u>Utrzymanie remisji u pacjentów z umiarkowanym do bardzo aktywnego WZJG</u> 1. U pacjentów z uprzednio umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, którzy osiągnęli remisję, ale wcześniej nie reagowali na terapię 5-ASA i obecnie stosują terapię anty-TNF, nie zalecane jest stosowanie jednocześnie 5-ASA w celu poprawy skuteczności utrzymania remisji (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). 2. Zalecane jest, aby nie stosować ogólnoustrojowych kortykosteroidów do podtrzymania remisji u pacjentów z WZJG (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 3. U pacjentów, u których występowała umiarkowana lub ciężka aktywność WZJG obecnie w remisji, zalecane jest odstawienie od stosowania metotreksatu w celu utrzymania remisji (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). 4. Zalecane jest kontynuowanie leczenia anty-TNF za pomocą adalimumabu, golimumabu lub infliksymabu w celu utrzymania remisji po indukcji anty-TNFami (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 5. Zalecane jest kontynuowanie leczenia wedolizumabem w celu utrzymania remisji po indukcji wedolizumabem (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 6. Zalecane jest kontynuowanie leczenia tofacitinibem w celu utrzymania remisji u pacjentów, u których wcześniej występowała umiarkowana lub ciężka aktywność po indukcji tofacitinibem (silny zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). <u>Pacjenci hospitalizowani z ostrą ciężką postacią WZJG</u> 1. U pacjentów z ostrym ciężkim WZJG zalecany jest metylprednizolon 60 mg / dzień lub 100 mg hydrokortyzonu 3 lub 4 razy dziennie w celu wywołania remisji (silne zalecenie, niska jakość dowodów). 2. W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na dożylnie kortykosteroidy (IVCS) przez 3-5 dni, zalecane jest leczenie terapią ratunkową z infliksymabem lub cyklosporyną (silna zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 4. U pacjentów, u których uzyskano remisję infliksymabem zalecane jest utrzymanie remisji za pomocą infliksymabu (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). 5. U pacjentów, którzy osiągają remisję cyklosporyną, sugerowane jest utrzymanie remisji tiopurynami (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). 6. U pacjentów, którzy osiągają remisję cyklosporyną sugerowane jest utrzymanie remisji wedolizumabem (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów). Jakość dowodów i siła rekomendacji na podstawie GRADE „Silne” - zalecenie jest wydawane, gdy korzyści wyraźnie przeważają nad negatywami i / lub skutkiem braku działania. „Warunkowe” zalecenie jest wydawane, gdy istnieje niepewność co do korzyści i potencjalnych szkód. Jakość dowodów Dowody „wysokiej” jakości świadczą o tym, że dalsze badania raczej nie zmieniąby zaufania autorów do oszacowanego efektu i że są bardzo pewni, że prawdziwy efekt leży w pobliżu oszacowanego efektu. „Umiarkowana” - dowody są związane z umiarkowanym zaufaniem do oszacowanego efektu, chociaż dalsze badania prawdopodobnie będą miały wpływ na pewności oszacowania. Dowody „niskiej” jakości wskazują, że dalsze badania prawdopodobnie miałyby istotny wpływ na zaufanie do oszacowanego efektu. „Bardzo niska” - dowody wskazują na bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu i prawdopodobnie prawdziwy efekt może być znacząco różny od oszacowanego efektu.</p>
<p>ECCO 2017</p>	<p>1. Systemowe kortykosteroidy stanowią właściwe podejście terapeutyczne u pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej WZJG oraz u osób z łagodną postacią, którzy nie odpowiadają na leczenie mesalaminą [poziom dowodów 1]. Doustny dipropionian beklometazonu 5 mg / dobę ma podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak doustny prednizon u pacjentów z postacią łagodną do umiarkowanej WZJG [poziom dowodów 2]. Budezonid MMX 9 mg / dzień można rozważyć u z postacią łagodną do umiarkowanej WZJG, którzy nietolerują lub wystąpiła u nich oporność na aminosalicylany [poziom dowodów 2]. Ciężkie lewostronne zapalenie jelita grubego jest wskazaniem do przyjęcia do szpitala [poziom dowodów 1]. 2. Pacjenci z krwawymi biegunkami występującymi ≥ 6 razy na dobę oraz z objawami zatrucia systemowego (tętno > 90/min, temperatura $> 37,8^{\circ}\text{C}$, hemoglobina $< 10,5$ g/dl, OB > 30 mm/h, lub CRP > 30mg/l) cierpią na ciężką postać WZJG i powinni być przyjęci do szpitala oraz objęci intensywną terapią (poziom dowodów 4). Pacjenci z chorobami współistniejącymi lub > 60 r.ż. mają wyższe ryzyko śmiertelności (poziom dowodów 3). W ramach leczenia początkowego w tej grupie chorych rekomenduje się steroidy podawane dożylnie (poziom dowodów 1). Alternatywę stanowi monoterapia z zastosowaniem dożylną cyklosporyny (poziom dowodów 1), zwłaszcza w przypadkach poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem steroidów. Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią ilość płynów podawanych dożylnie oraz heparynę o niskiej masie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<p>częściowej w profilaktyce przeciwzakrzepowej; w razie potrzeby należy przeciwdziałać zaburzeniom elektrolitów i anemii (poziom dowodów 5). Należy pamiętać, że najlepszą opieką lekarską zapewniają łącznie gastroenterolog i chirurg jelita grubego (poziom dowodów 5).</p> <p>3. Odpowiedź na dożylnie podanie steroidów powinna być oceniana do trzeciego dnia (poziom dowodów 3). W przypadku osób nieodpowiadających na taką terapię opcje leczenia uwzględniają cyklosporynę (poziom dowodów 1), infl ksymb (poziom dowodów 1), takrolimus (poziom dowodów 2) lub należy rozważyć interwencję chirurgiczną. Kolektomia jest zalecana w przypadku braku poprawy po 4-7 dniach terapii ratującej (poziom dowodów 4). Pacjenci z chorobą steroidozależną powinni być leczeni tiopuryną (poziom dowodów 2), anti-TNFα (poziom dowodów 1) (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infl ksymbu [poziom dowodów 2]), wedolizumabem (poziom dowodów 2) lub metotreksatem (poziom dowodów 2). W przypadku niepowodzenia leczenia, należy rozważyć drugą linię leczenia z wykorzystaniem alternatywnych przeciwciał anti-TNFα (poziom dowodów 4), wedoli-zumabu (poziom dowodów 2) lub kolektomii. Umiarkowana postać choroby odpornej na doustnie po-dawane steroidy może być leczona zarówno steroidami podawanymi dożylnie (poziom dowodów 4) lub anti-TNFα (poziom dowodów 1) (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymbu [poziom dowodów 1]), wedolizumabem (poziom dowodów 2) lub takrolimusem (poziom dowodów 2). Opcją może być także terapia drugiej linii obejmująca inne leki biologiczne z grupy anti-TNFα (poziom dowodów 4) lub wedolizumab (poziom dowodów 2). Kolektomia również powinna być rozważana.</p> <p>4. Wybór leczenia podtrzymującego remisję jest zależny od rozległości zmian chorobowych (poziom dowodów 1), przebiegu choroby (częstości i nasilenia rzutów) (poziom dowodów 5), odpowiedzi na wcześniejszą terapię podtrzymującą i związane z nią zdarzenia niepożądane (poziom dowodów 5), ciężkości ostatniego rzutu (poziom dowodów 5), leczenia zastosowanego w celu indukcji remisyjii podczas ostatniego rzutu (poziom dowodów 5), tolerancji leczenia podtrzymującego (poziom dowodów 1) oraz prewencji chorób nowotworowych (poziom dowodów 2).</p> <p>5. Stopniowa eskalacja terapii podtrzymującej obejmuje zwiększanie dawki doustnej/doodbytniczej aminosalicylanów (poziom dowodów 1), dodanie tiopuryn (poziom dowodów 2) i terapii anti-TNFα lub wedolizumabu (poziom dowodów 1). Związki mesalazyny są pierwszą linią leczenia podtrzymującego u pacjentów odpowiadających na mesalazynę lub steroidy (doustne i doodbytnicze) (poziom dowodów 1). Doodbytnicza mesalazyna stanowi pierwszą linię leczenia podtrzymującego w proctitis i alternatywną opcję w lewostronnym zapaleniu jelita (poziom dowodów 2). Skojarzenie mesalazyny podawanej doustnie i doodbytniczo może być stosowane jako druga linia terapii podtrzymującej (poziom dowodów 1). Tiopuryny są rekomendowane dla pacjentów z łagodną do umiarkowanej aktywnością choroby, którzy doświadczyli wczesnych lub częstych nawrotów stosując mesalazynę w optymalnej dawce, lub którzy nie tolerują mesalazyny (poziom dowodów 5); pacjentów zależnych od steroidów (poziom dowodów 2); pacjentów odpowiadających na cyklosporynę lub takrolimus (poziom dowodów 3).</p> <p>6. W przypadku chorych odpowiadających na anti-TNFα, utrzymanie remisji poprzez kontynuowanie terapii anti-TNFα z lub bez tiopuryn jest podejściem prawidłowym (poziom dowodów 1). Zastosowanie tiopuryn w leczeniu podtrzymującym jest opcjonalne (poziom dowodów 3). Terapia anti-TNFα lub wedolizumab mogą być stosowane w ramach pierwszej linii leczenia biologicznego: wedolizumab jest skuteczny w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii anti-TNFα (poziom dowodów 2) oraz jako terapia podtrzymująca u pacjentów odpowiadających na wcześniejsze leczenie wedolizumabem (poziom dowodów 2). W przypadku pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej tiopuryn z ciężkim zapaleniem jelita odpowiadających na steroidy, cyklosporynę lub takrolimus, tiopuryny mogą być stosowane w celu utrzymania remisji (poziom dowodów 2). Pacjenci odpowiadający na infliksymb powinni kontynuować infliksymb z lub bez tiopuryn (poziom dowodów 2); zastosowanie tiopuryn w leczeniu podtrzymującym jest opcjonalne (poziom dowodów 4). Stosowanie mesalazyny w leczeniu podtrzymującym remisję powinno być kontynuowane w perspektywie długoterminowej (poziom dowodów 3), gdyż może zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (poziom dowodów 3). W świetle ograniczonych dowodów, nie można wydać rekomendacji dla czasu trwania leczenia z zastosowaniem azatio-pryny, anti-TNFα lub wedolizumabu, przy czym wydłużone stosowanie tych leków może być konieczne (poziom dowodów 4).</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (wersja 2011.):* EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT; EL2 – badania RCT; EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne, EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</p>												
<p>World Gastroenterology Organization 2016</p>	<p>W regionach o szerokim dostępie do zasobów u pacjentów z ciężkim WZJG może być rozważona cyklosporyna. Infliksymb i adalimumab mogą być rozważone w leczeniu ciężkiego WZJG, umiarkowanie ciężkiego steroidozależnego lub steroidoopornego WZJG. Infliksymb lub wedolizumab podawane dożylnie, lub adalimumab lub golimumab podawane podskórnie stanowią opcje dla pacjentów przyjmowanych ambulatoryjnie z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W przypadku niepowodzenia leczenia azatiopryną, należy rozważyć anti-TNFα lub wedolizumab .</p> <table border="1" data-bbox="411 1713 1465 1984"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1713 659 1742">Postać WZJG</th> <th data-bbox="660 1713 1061 1742">dystalna postać WZJG</th> <th data-bbox="1062 1713 1465 1742">rozległe WZJG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1744 659 1814">umiarkowane</td> <td data-bbox="660 1744 1061 1814">5-ASA doodbytniczo bądź doustnie steroidy doodbytniczo</td> <td data-bbox="1062 1744 1465 1814">steroidy doustne 5-ASA stosowane miejscowo bądź doustnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1816 659 1910">ciężkie</td> <td data-bbox="660 1816 1061 1910">5-ASA doodbytniczo bądź doustnie kortykosteroidy podawane dożylnie lub doustnie steroidy doodbytniczo</td> <td data-bbox="1062 1816 1465 1910">kortykosteroidy podawane dożylnie cyklosporyna infliksymb</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1912 659 1984">steroidooporność/ steroidozależność</td> <td data-bbox="660 1912 1061 1984">azatiopryna (AZA) lub 6- merkaptopuryna (6-MP), lub AZA+6- MP+anti-TNF</td> <td data-bbox="1062 1912 1465 1984">AZA lub 6-MP lub anti-TNF lub połączenie AZA/6-MP + anti-TNF Wedolizumab</td> </tr> </tbody> </table>	Postać WZJG	dystalna postać WZJG	rozległe WZJG	umiarkowane	5-ASA doodbytniczo bądź doustnie steroidy doodbytniczo	steroidy doustne 5-ASA stosowane miejscowo bądź doustnie	ciężkie	5-ASA doodbytniczo bądź doustnie kortykosteroidy podawane dożylnie lub doustnie steroidy doodbytniczo	kortykosteroidy podawane dożylnie cyklosporyna infliksymb	steroidooporność/ steroidozależność	azatiopryna (AZA) lub 6- merkaptopuryna (6-MP), lub AZA+6- MP+anti-TNF	AZA lub 6-MP lub anti-TNF lub połączenie AZA/6-MP + anti-TNF Wedolizumab
Postać WZJG	dystalna postać WZJG	rozległe WZJG											
umiarkowane	5-ASA doodbytniczo bądź doustnie steroidy doodbytniczo	steroidy doustne 5-ASA stosowane miejscowo bądź doustnie											
ciężkie	5-ASA doodbytniczo bądź doustnie kortykosteroidy podawane dożylnie lub doustnie steroidy doodbytniczo	kortykosteroidy podawane dożylnie cyklosporyna infliksymb											
steroidooporność/ steroidozależność	azatiopryna (AZA) lub 6- merkaptopuryna (6-MP), lub AZA+6- MP+anti-TNF	AZA lub 6-MP lub anti-TNF lub połączenie AZA/6-MP + anti-TNF Wedolizumab											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">American Gastroenterology Association 2015</p>	<p>W wytycznych przedstawiono zalecenia, odnoszą się do chorych WZJG o wysokim ryzyku <u>Leczeniu indukujące i podtrzymujące pacjentów wysokiego ryzyka, którzy będą przyjmowani ambulatoryjnie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Krótkie cykle steroidów z rozpoczęciem leczenia tiopuryną w ramach terapii indukującej, a w przypadku remisji należy rozważyć następujące opcje: tiopuryna i zmniejszane dawki steroidów przez 60 dni, terapia anty-TNFα z lub bez tiopuryny lub wedolizumab z lub bez tiopuryny lub metotreksatu. 2. Zastosowanie terapii anty-TNFα z lub bez tiopuryny – w przypadku remisji w ramach terapii indukującej i podtrzymującej. 3. Wedolizumabu z lub bez leku immunomodulującego- w przypadku remisji kontynuacja wedolizumabu z lub bez leku immunomodulującego. <p><u>Terapia dla pacjentów wysokiego ryzyka przyjmowanych ambulatoryjnie, u których nie osiągnięto remisji</u></p> <p>Postępowanie uzależnione jest od rodzaju otrzymywanego leczenia indukującego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku braku odpowiedzi na prednizon: terapia anty-TNFα z lub bez tiopuryny, lub wedolizumab z lub bez leków immunomodulujących, 2. W przypadku niepowodzenia utrzymania remisji zależnej od steroidów w wyniku zastosowania terapii tiopuryną: przy poziomie 6TGN < 230 pmol/8 × 108 krwinek czerwonych należy zwiększyć dawkę tiopuryny i sprawdzić ponownie poziom metabolitów, natomiast przy poziomie 6TGN > 230 pmol/8 × 108 krwinek czerwonych należy przejść na leczenie anty-TNFα lub wedolizumab, 3. W przypadku utraty odpowiedzi na terapię anty-TNFα: przy subterapeutycznym poziomie przeciwciał (brak lub niski poziom) należy zwiększyć dawkę i lub zmniejszyć odstępy między podaniami leku oraz rozważyć dodanie leków immunomodulujących; przy subterapeutycznym poziomie przeciwciał (wysoki poziom) należy przejść na inny lek z grupy anty-TNFα; przy poziomie terapeutycznym przeciwciał należy przejść na wedolizumab z lub bez leków immunomodulujących, 4. W przypadku utraty odpowiedzi na wedolizumab: należy zwiększać dawkę co 4 tygodnie maksymalnie do 300 mg, a przy braku odpowiedzi przejść na terapię anty-TNFα z lub bez tiopuryny. <p><u>Leczenie indukujące i podtrzymujące pacjentów wysokiego ryzyka, którzy są hospitalizowani</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zaleca się steroidy podawane dożylnie, infliksymab lub cyklosporynę podawaną dożylnie. W leczeniu podtrzymującym remisję indukowaną steroidami podawanymi dożylnie zaleca się stosowanie tiopuryny, anty-TNFα z lub bez tiopuryny lub wedolizumabu z lub bez leku immunomodulującego. 2. Jeśli doszło do niepowodzenia leczenia dożylnymi steroidami należy rozważyć podanie inflksymabu, cyklosporyny lub kolektomii. W terapii podtrzymującej remisję indukowaną infliksymabem zalecana jest kontynuacja leczenia infliksymabem z lub bez tiopuryny, a w przypadku niepowodzenia leczenia infliksymabem - kolektomia. 3. W leczeniu podtrzymującym remisję indukowaną cyklosporyną zaleca się rozpoczęcie terapii tiopuryną, anty-TNFα z lub bez tiopuryny lub wedolizumabem z lub bez leku immunomodulującego. Niepowodzenie leczenia cyklosporyną jest wskazaniem do kolektomii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa dokumenty prezentujące zalecenia krajowe oraz pięć publikacji przygotowanych przez zagraniczne towarzystwa naukowe i grupy eksperckie, prezentujących zalecenia dotyczące leczenia indukującego oraz podtrzymującego u chorych na umiarkowane i ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

W ramach leczenia indukującego remisję wśród najczęściej wymienianych leków znajdują się 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna) oraz steroidy stosowane w razie nieskuteczności terapii 5-ASA bądź jako leczenie z wyboru. W przypadku pacjentów, u których leczenie konwencjonalne z zastosowaniem wymienionych leków nie jest skuteczne (np. występuje steroidooporność) lub istnieją przeciwwskazania do tego typu terapii możliwe jest zastosowanie leków immunosupresyjnych np. cyklosporyny i/lub leków biologicznych: anty-TNF α np. infliksymabu czy adalimumabu, wedolizumabu lub golimumabu.

W leczeniu podtrzymującym remisję u chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG zalecane są 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna), a w dalszej kolejności tiopuryny: merkaptopuryna lub (zwłaszcza u chorych steroidoopornych/steroidozależnych). W przypadkach nietolerancji tiopuryny lub steroidooporności stosuje się leczenie immunosupresyjne: metotreksat, cyklosporynę lub inhibitory TNF α : infliksymab lub adalimumab bądź wedolizumab, golimumab lub tofacytynib. Stosowanie inhibitorów TNF α jest zalecane także u chorych, którzy osiągnęli remisję stosując tego typu leczenie, natomiast wedolizumab może być zastosowany u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF α oraz jako terapia podtrzymująca u pacjentów odpowiadających na wcześniejsze leczenie wedolizumabem.

Tofacytynib jest rekomendowany w leczeniu pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG z w celu wywołania remisji (ACG 2019), a także u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (NICE 2019, ACG 2019). Zalecane jest także kontynuowanie leczenia tofacytynibem w celu utrzymania remisji u pacjentów, u których wcześniej występowała umiarkowana lub ciężka aktywność po indukcji remisji tofacytynibem (ACG 2019).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i jednego przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 2 odpowiedzi od ekspertów klinicznych i 1 od przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii					
infl ksymbab	45%	35%	x	□	Wskazania do podania każdego z tych leków są nieco inne, inny jest czas do rozpoczęcia działania, nie było porównań head to head, nie można więc mówić o technologii najskuteczniejszej. Zasadniczo: wyniki zbliżone.
vedolizumab	45%	50%	□	x	
kolektomia	10%	5-10%			
Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. Cholapranee A et al. Aliment Pharmacol Ther. (2017)					
Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Aliment Pharmacol Ther. 2018.					

Tabela 13. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Mirosław Jarosz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Utrudniony dostęp pacjentów do specjalistów (długi czas oczekiwania na konsultację gastrologiczną) Utrudniony dostęp do ośrodków referencyjnych pacjentów z najcięższą postacią choroby (długi czas oczekiwania na konsultację gastrologiczną w ośrodkach referencyjnych)	
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Zwiększenie dostępności specjalistycznego leczenia gastroenterologicznego. Powstanie poradni gastroenterologicznych specjalizujących się w chorobach zapalnych jelit. Zwiększenie nakładów na personel (zatrudnienie dodatkowych pielęgniarek, sekretarek), który mógłby przejąć część obowiązków wykonywanych przez lekarzy specjalistów.	Refundacja leczenia bezterminowo lub do utraty skuteczności albo wystąpienia działań niepożądanych, a nie jak obecnie indukcja lub ewentualnie terapia do roku
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Jak każdy lek immunosupresyjny, tofacytynib zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, w tym (częściej niż inne dotychczas stosowane leki) wirusem ospy i półpaśca. Inne swoiste dla tego leku grupy działania niepożądane to wzrost stężenia parametrów lipidowych we krwi oraz wzrost ryzyka zatorowości płucnej u osób po 50 rż. Z jednym lub więcej czynnikami ryzyka chorób sercowo – naczyniowych.	Nie dostrzegam w chwili obecnej żadnych potencjalnych problemów ze stosowaniem ocenianej technologii w oparciu o załączone założenia programu lekowego.

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Mirosław Jarosz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie widzę. Lek będzie stosowany wyłącznie w ośrodkach referencyjnych przez specjalistów, którzy na bieżąco śledzą doniesienia o bezpieczeństwie leków.	Sposób realizacji i monitorowania oraz raportowania jest zgodny z dotychczas przyjętymi i realizowanymi programami i jest wolny od potencjalnego ryzyka nadużyć czy niewłaściwego zastosowania.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Młodzi, aktywni zawodowo ludzie bez współistniejących chorób układu krążenia. Osoby ze współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (RZS).	Nie ma danych przemawiających za większą korzyścią z zastosowania ocenianej technologii w szczególnej grupie pacjentów.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Starsi pacjenci z czynnikami ryzyka chorób sercowo naczyniowych lub ze współistnieniem tych chorób.	Nie można stosować u pacjentek w ciąży, lek jest przeciwwskazany, konieczne jest zabezpieczenie przed ciążą w okresie stosowania tego leku.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych	Tofacytin b charakteryzuje się innowacyjnym mechanizmem działania immunosupresyjnego, co oznacza, że może być skuteczny u pacjentów w I linii leczenia opornego WZJG jak i kolejnych liniach leczenia, po niepowodzeniu innych preparatów. Lek jest doustny, ma krótki T _{1/2} , jest nieimmunogenny – tym się różni od dotychczas stosowanych leków w opornym na leczenie WZJG. Z tych powodów w pewnych grupach pacjentów, które wymieniono powyżej, może to być lek I wyboru. W innych grupach, po wykluczeniu przeciwwskazań, może być lekiem ratującym przed kolektomią.	Powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż stanowi ważną, skuteczną opcję terapeutyczną dla szerokiej grupy pacjentów przeważnie w młodym wieku, czynnych zawodowo, a ciężka choroba jaką jest aktywna postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego istotnie zaburza ich funkcjonowanie m.in. w życiu zawodowym, jest przyczyną absencji w pracy i ubiegania się o rękę, możliwość realizacji świadczenia w trybie ambulatoryjnym (tabletki jest formą podawania leku) co obniża dodatkowo koszt realizacji leczenia.
b)nie powinna być finansowana ze środków publicznych	-	Nie powinna być finansowana ze środków publicznych – brak argumentów. Nie są mi znane koszty tego leczenia, jedynym argumentem może być duży koszt leku przewyższający korzyści wynikające z jego stosowania.
Inne uwagi.	-	

Tabela 14. Opinia przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów dotycząca finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Małgorzata Mossakowska Prezes honorowa Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Biegunka często krwawa. Liczba wypróżnień może przekraczać 20 na dobę. Stan zapalny i utrata krwi może powodować liczne powikłania (niedokrwistość, przewlekłe zmęczenie, toksyczne rozdęcie okrężnicy, perforacja jelita) U chorych często występują powikłania pozajelitowe np: stawowe, oczne, skórne. Objawy choroby często uniemożliwiają normalne funkcjonowanie, a w skrajnych przypadkach stanowią zagrożenie życia.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	W Polsce leczenie podstawowe: preparat 5-ASA (mesalazyna, sulfasalazyna), lekki immunosupresyjny (AZA, 6-MP), steroidy o działaniu ogólnym i miejscowym (poza Budesonidem doodbytniczym) są dostępne za opłatą ryczałtową. W ramach programu lekowego możliwe jest dla pacjentów niereagujących na standardowe leczenie biologiczne infliksymabem i wedolizumabem, ale terapia ta jest ograniczona do roku, co nie jest zgodne z wynkami badań. Leczenie cyklosporyną ma liczne przeciwwskazania i konieczne jest monitorowanie poziomu leku w organizmie dlatego też jego stosowanie jest ograniczone. Warunki włączenia do programu leczenia biologicznego są bardzo restrykcyjne dlatego włączane jest ono za rzadko, za późno i na zbyt krótko.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Zmiana kryteriów włączenia do programów na mniej restrykcyjne, wydłużenie ich trwania gdy leczenie jest skuteczne, rozszerzenie gamy leków oraz otoczenie z ciężkim przebiegiem i/lub złymi rokowaniami pacjentów opieką koordynowaną w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia nieswoistych zapaleń jelita.

Pytanie z formularza	<p style="text-align: center;">Małgorzata Mossakowska Prezes honorowa Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”</p>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	Rozszerzenie możliwości terapeutycznych pozwoli na uniknięcie kotektomii i poprawę jakości życia pacjentów którzy nie odpowiadali na dostępne dotychczas dostępne leki lub u których wstępują przeciwwskazania do ich stosowania, a ich choroba jest aktywna.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem Ocenianej technologii.	Każdy lek może powodować działania niepożądane. Wymagania dot. badań wstępnych przed włączeniem do terapii oraz badań kontrolnych powinny wyeliminować ryzyko związane z ewentualnymi poważnymi powikłaniami takimi jak zakażenia czy reakcja wirusów.
Inne uwagi.	Po raz kolejny zwracam uwagę, że sposób w jaki zredagowano program jest nieprzejrzysty i niestaranny, co znacznie utrudnia jego czytanie, gdyż dopasowanie wierszy w poszczególnych kolumnach wymaga niezłej ekwilibrystyki. Jest to tym trudniejsze, że pliki są w formie całkowicie nieedytowalnej uniemożliwiającej nawet podkreślenie istotnych dla danej opinii fragmentów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie (zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.) w ramach programu lekowego B.55 („Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) refundowane są cztery produkty lecznicze zawierające infliksymab: Flixabi, Remsima, Inflectra i Zessly i jeden produkt leczniczy zawierający wedolizumab: Entyvio.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu WZJG

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Infliximabum							
Flixabi , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	986,58	bezpłatny	0
Inflectra , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	988,20	1037,61	986,58	bezpłatne	0
Remsima , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1289,52	1354,00	986,58	bezpłatne	0
Zessly , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50	bezpłatne	0
Vedolizumabum							
Entyvio , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	7020,00	7371,00	7371,00	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Placebo, infliksymab oraz wedolizumab</p>	<p>Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że wśród chorych na umiarkowane/ciężkie WZJG, u których nie uzyskano lub utracono odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub leczenie to nie było tolerowane stosuje się leczenie biologiczne anti-TNFα (Bressler 2015, Peyrin-Biroulet 2016) np. infl ksymbab (ECCO 2017, Teixeira 2015, Gommollón 2013) czy adalimumab (NICE 2018, Gommollón 2013), wedolizumab (Eder 2013, Łodyga 2015, NICE 2018, Peyrin-Biroulet 2016) lub golimumab (Eder 2013, Łodyga 2015). Z kolei w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii anti-TNFα rekomendowane jest stosowanie wedolizumabu (ECCO 2017, Peyrin-Biroulet 2016).</p> <p>Obecnie w Polsce dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być objęci leczeniem w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w ramach którego finansowana jest terapia infliksymabem oraz wedolizumabem u pacjentów chorych na ciężką postać WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane.</p> <p>W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnymi kryteriami refundacyjnymi dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci WZJG. Z uwagi na powyższe komparatorami dla tofacytyn bu będą refundowane i rekomendowane interwencje, możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji tj. infliksymab oraz wedolizumab. Dodatkowo w grupie komparatorów należy uwzględnić także placebo, celem poszerzenia oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, a także umożliwi przeprowadzenie porównania pośredniego.</p>	<p>Wybór infliksymabu oraz wedolizumabu jako komparatorów, uznano za zasadny.</p> <p>Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.</p> <p>Infliksymab oraz wedolizumab są obecnie refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach proponowanego programu lekowego”.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> jednostka chorobowa i ciężkość objawów: pacjenci w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo 6) wcześniejsze leczenie: pacjenci, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6 merkaptopuryną (6 MP) lub azatiopryną (AZA) lub nietolerujący takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami 	<ul style="list-style-type: none"> populacja niezgodna z kryteriami włączenia w zakresie rozpoznania, wieku i ciężkości choroby biorąc pod uwagę możliwe różnice w szczegółowych definicjach kryteriów niepowodzenia wcześniejszego leczenia w badaniach klinicznych oraz konieczność wykonania porównania pośredniego, dopuszczano odstępstwo od tak szczegółowych kryteriów dotyczących niepowodzenia wcześniejszego leczenia, zaznaczając je w opisie raportu i traktując jako ograniczenie. 	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL).
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> leczenie indukujące: tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie leczenie podtrzymujące: tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie 	tofacytynib stosowany niezgodnie z ChPL	Zgodnie z UPL oraz ChPL Xeljanz
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> infliksymab wedolizumab placebo 	infliksymab lub wedolizumab stosowany niezgodnie z ChPL	Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności: odpowiedź kliniczna na leczenie, remisja kliniczna, remisja endoskopowa, remisja trwała, remisja głęboka, remisja bez GKS, wy-gojenie śluzówki jelita, zmiana wyniku całkowitego i częściowego skali Mayo, jakość życia (kwestionariusz IBDQ, kwestionariusz SF 36 v2), satysfakcja z leczenia (kwestionariusz IBD PRTI v2), ocena biomarkerów (białka C reaktywnego oraz kalprotektyny) 	punkty końcowe inne niż wymienione	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa: częstość, rodzaj i nasilenie występujących zdarzeń niepożądanych, występowanie zakażeń i infekcji, w tym wymagających hospitalizacji, ryzyko rozwoju nowotworów, zmiana lipidogramu 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną); doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki dla badań oceniających tofacytynib Dla komparatorów w ramach porównania pośredniego: badania RCT umożliwiające porównanie pośrednie z tofacytynibem (czyli badania oceniające komparator vs placebo) w odpowiedniej populacji i punktach końcowych zgodnych z prezentowanymi w badaniach dla tofacytynibu Przeglądy systematyczne: z metaanalizą danych włączonych badań, opracowania bez metaanalizy, ale ukierunkowane na ocenę tofacytynibu bądź kinaz Janusowych lub leków doustnych stosowanych w leczeniu WZJG, które przedstawiały wyniki dla tofacytynibu 	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków Opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny (jedynie informacja o przeszukanych bazach danych, bez szczegółów odnośnie strategii i ram czasowych wyszukiwania) 	Brak uwag.
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim	-	Brak uwag.

Dodatkowo Wnioskodawca dokonał przeglądu dla porównania pośredniego TOF vs IFX i TOF vs VDZ, ze względu na nieodszukanie prac bezpośrednio porównujących tofacytynib z infliksymabem i wedolizumabem. Pozostałe kryteria selekcji badań pozostały tożsame z wymienionymi w tabelce powyżej.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejstry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe następujących towarzystw i organizacji: Congress of European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology (ACG), Advances in Inflammatory Bowel Diseases Annual Meeting (AIBD), United European Gastroenterology Week (UEG), Digestive Disease Week (DDW), World Congress of Gastroenterology (WCOG), National Congress of Digestive Diseases, Italian Federation of Societies of Digestive Diseases (FISMAD), Canadian Digestive Diseases Week (CDDW), Japan Digestive Disease Week (JDDW).

Jako datę wyszukiwania podano 13 grudnia 2018 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 12 czerwca 2019 r.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego analicyści Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Dla porównania tofacytynibu z placebo włączono badania z randomizacją:

- badanie II fazy (NCT00787202) oceniające efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu indukującym, którego wyniki opisano w 2 publikacjach: Panés 2015, Sandborn 2012;
- próbę OCTAVE obejmującą OCTAVE Induction 1 (NCT01465763) i OCTAVE Induction 2 (NCT01458951) oceniających efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu indukującym oraz OCTAVE Sustain (NCT01458574) oceniające efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu podtrzymującym, a także fazę wydłużoną wymienionych badań OCTAVE Open (NCT01470612). Wyniki wymienionych prób opisano w 6 publikacjach: Mahadevan 2018, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Sandborn 2017, Sandborn 2018, Winthrop 2018 i 13 doniesieniach konferencyjnych: Chiorean 2018, Colombel 2017, Colombel 2018, D'Haens 2016, Feagan 2016, Feagan 2017b, Feagan 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018, Lichtenstein 2018a, Panés 2018a, Sands 2018, Winthrop 2018a oraz dokumenty dostępne online: Pfizer 2014, Pfizer 2016, Pfizer 2016a, Pfizer 2017.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tofacytynib z pozostałymi komparatorami. W związku z tym dla porównania pośredniego tofacytynibu z infliksymabem i wedolizumabem przez placebo, oprócz wymienionych powyżej badań włączono następujące badania:



4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Tofacytynib vs. placebo – badania z randomizacją			
Sandborn 2012 (NCT00787202) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	Prospektywne badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym, podwójne zaślepienie. Liczba ośrodków: 51 w 17 krajach, w tym w Polsce Okres obserwacji: 8 tygodni Interwencja i komparatory: <ul style="list-style-type: none"> • TOF: 10 mg p.o. BID 0 8 tyg. • PBO: podawane jak TOF 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza kliniczna WZJG na ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania • aktywne, umiarkowane do ciężkiego WZJG (wynik w skali Mayo ≥ 6) • wynik oceny endoskopowej w skali Mayo ≥ 2 w ciągu 7 dni od pomiaru podstawowego • pacjenci bez dowodów na aktywne lub utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie Mycobacterium tuberculosis (TB) • wiek ≥ 18 lat • mężczyźni lub kobiety • do badania kwalifikowano chorych, którzy otrzymywali: doustne 5 ASA 	<u>Pierwszorzędowe (faza leczenia indukującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna w 8 tyg.: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (Mayo Clinic Score) o ≥ 3 punkty i o $\geq 30\%$ wartości oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu ≤ 1 <u>Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):</u> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna w 8 tyg.: wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku > 1 w poszczególnych podskalach • remisja endoskopowa w 8 tyg.: Punktacji w podskali endoskopowej = 0

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Tofacytynib vs. placebo – badania z randomizacją			
		<p>lub sulfasalazyna przyjmowane w stałej dawce przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania i/lub doustne kortykosteroidy (prednizolon w dawce ≤ 30 mg/dzień lub mniejszej lub jego ekwiwalent) w stałej dawce przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy otrzymujący niezabronione leczenie dodatkowe z jakiegokolwiek powodu powinni przyjmować stałe dawki leków zabronione było rozpoczynanie nowego leczenia lub zmiana dawkowania w ciągu 7 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie od tego co jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia zgoda na stosowanie podwójnych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz do momentu zakończenia obserwacji: <p><u>Liczba pacjentów</u> TOF 10 mg BID: 33 PBO: 48</p>	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź endoskopowa w 8 tyg.: zmniejszenie punktacji w podskali endoskopowej ≥ 1 punkt zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali Mayo w 2, 4, 8, 12 tyg. zmiana w stosunku do wartości wyjściowej poziomu CRP i kalprotektyny ocena farmakokinetyki TOF i jej korelacji z odpowiedzią kliniczną i poziomem markerów zapalnych <p>Ocena bezpieczeństwa: Ocena jakości życia: ocena w skali IBDQ (Bowel Symptoms, Systemic Symptoms, Emotional Function and Social Function)</p>
<p>OCTAVE Induction 1 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, podwójne zaślepienie Liczba ośrodków: 144 w 31 krajach, w tym w Polsce Okres obserwacji: 8 tygodni Interwencja i komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> TOF: 10 mg p.o. BID 0 8 tyg. PBO: podawane jak TOF 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowana diagnoza (endoskopowa lub radiograficzna i histologiczna) WZJG na ≥ 4 miesiące przed włączeniem do badania; wymagano by do dokumentacji chorego dołączony był wynik biopsji potwierdzający diagnozę aktywne umiarkowane do ciężkiego WZJG (wynik w skali Mayo ≥ 6) wynik oceny krwawienia z odbytu ≥ 1 i wynik oceny endoskopowej w skali Mayo ≥ 2 w ciągu 7 dni od wizyty podstawowej (wizyta 2) nieprowadzenie lub nietolerancja (przerwanie terapii z powodu AEs w ocenie badacza) leczenia ≥ 1 z wymienionych: doustnymi GKS, AZA lub 6 MP, anty TNFα (IFX lub ADA) pacjenci bez dowodów na aktywne lub utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie Mycobacterium tuberculosis (TB) wiek ≥ 18 lat mężczyźni lub kobiety do badania kwalifikowano chorych, którzy otrzymywali: doustne 5 ASA lub sulfasalazyna w stałej dawce przez ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, doustne kortykosteroidy (ekwiwalent prednizolonu w dawce ≤ 25 mg/dzień lub budezonid w dawce ≤ 9 mg/dzień) w stałej dawce przez \geq 	<p><u>Pierwszorzędowe (faza leczenia indukującego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> remisja w 8 tyg.: wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyn ku >1 w poszczególnych podskalach i z wyn kiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu główny punkt końcowy <p><u>Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wygojenie błony śluzowej w 8 tyg.: wyn k ≤ 1 w podskali kolonoskopowej główny punkt końcowy odpowiedź kliniczna w 8 tyg.: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (Mayo Clinic Score) o ≥ 3 punkty i o $\geq 30\%$ wartości oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu ≤ 1 remisja endoskopowa w 8 tyg., wyn k w podskali endoskopowej = 0. remisja kliniczna w 8 tyg.: wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyn ku >1 w poszczególnych podskalach remisja objawowa w 8 tyg.: wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyn ku >1 w poszczególnych podskalach i z wyn kiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i częstotliwości wypróżnień głęboka remisja w 8 tyg.: wyn k w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyn ku >1 w poszczególnych podskalach i z wyn kiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i w podskali endoskopowej.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Tofacytynib vs. placebo – badania z randomizacją			
		<p>2 tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, przewlekłe leczenie WZJG za pomocą antybiotyków (np. metronidazol, rifaksymina) w stałej dawce przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy otrzymujący niezabronione leczenie dodatkowe z jakiegokolwiek powodu powinni przyjmować stałe dawki leków zabronione było rozpoczynanie nowego leczenia lub zmiana dawkowania w ciągu 7 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie od tego co jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia zgoda na zastosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności w trakcie trwania badania i ≥ 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia wyrażona przez kobiety w wieku rozrodczym (w opinii badacza biologicznie zdolne do posiadania potomstwa i aktywne seksualnie) ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed włączeniem do badania <p><u>Liczba pacjentów</u> TOF 10 mg BID: 476 PBO: 122</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana w stosunku do wartości wyjściowej częściowego wyniku w skali Mayo zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali Mayo Ocena bezpieczeństwa Ocena jakości życia: ocena w skalach IBDQ (Bowel Symptoms, Systemic Symptoms, Emotional Function and Social Function), PGIC (The Patient Global Impression of Change), PRTI (Patient Reported Treatment Impact Assessment), SF 36 (Short Form 36), EQ 5D/VAS (EuroQoL 5 Dimension)
<p>OCTAVE Induction 2 (NCT01458951) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, podwójne zaślepienie Liczba ośrodków: 169 w 29 krajach, w tym w Polsce Okres obserwacji: 8 tygodni Interwencja i komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> TOF: 10 mg p.o. BID 0 8 tyg. PBO: podawane jak TOF 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowana diagnoza (endoskopowa lub radiograficzna i histologiczna) WZJG na ≥ 4 miesiące przed włączeniem do badania; wymagano by do dokumentacji chorego dołączony był wynik biopsji potwierdzający diagnozę aktywne umiarkowane do ciężkiego WZJG (wynik w skali Mayo ≥ 6) wynik oceny krwawienia z odbytu ≥ 1 i wynik oceny endoskopowej w skali Mayo ≥ 2 w ciągu 7 dni od wizyty podstawowej (wizyta 2) niepowodzenie lub nietolerancja (przerwanie terapii z powodu AEs w ocenie badacza) leczenia ≥ 1 z wymienionych: doustnymi GKS, AZA lub 6 MP, anty TNFα (IFX lub ADA) pacjenci bez dowodów na aktywne lub utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie Mycobacterium tuberculosis wiek ≥ 18 lat mężczyźni lub kobiety do badania kwalifikowano chorych, którzy otrzymywali: doustne 5 ASA lub sulfasalazyna w stałej dawce przez ≥ 4 tygodnie przed 	<p><u>Pierwszorzędowe (faza leczenia indukującego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> remisja w 8 tyg.: wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyn ku >1 w poszczególnych podskalach i z wyn kiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu główny punkt końcowy <p><u>Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wygojenie błony śluzowej w 8 tyg.: wyn k ≤ 1 w podskali kolonoskopowej główny punkt końcowy odpowiedź kliniczna w 8 tyg.: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (Mayo Clinic Score) o ≥ 3 punkty i o $\geq 30\%$ wartości oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu ≤ 1 remisja endoskopowa w 8 tyg. remisja kliniczna w 8 tyg.: wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyn ku >1 w poszczególnych podskalach remisja objawowa w 8 tyg.: wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyn ku >1 w poszczególnych podskalach i z wyn kiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i częstotliwości wypróżnień

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Tofacytynib vs. placebo – badania z randomizacją			
		<p>rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, doustne kortykosteroidy (ekwiwalent prednizolonu w dawce ≤ 25 mg/dzień lub budezonid w dawce ≤ 9 mg/dzień) w stałej dawce przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, przewlekłe leczenie WZJG za pomocą antybiotyków (np. metronidazol, rifaksymina) w stałej dawce przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy otrzymujący niezabronione leczenie dodatkowe z jakiegokolwiek powodu powinni przyjmować stałe dawki leków zabronione było rozpoczynanie nowego leczenia lub zmiana dawkowania w ciągu 7 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie od tego co jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia zgoda na zastosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności w trakcie trwania badania i ≥ 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia wyrażona przez kobiety w wieku rozrodczym (w opinii badacza biologicznie zdolne do posiadania potomstwa i aktywne seksualnie) ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed włączeniem do badania <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TOF 10 mg BID: 429 PBO: 112 	<ul style="list-style-type: none"> głęboka remisja w 8tyg.: wyn k w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyn ku >1 w poszczególnych podskalach i z wyn kiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i w podskali endoskopowej. zmiana w stosunku do wartości wyjściowej częściowego wyniku w skali Mayo zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali Mayo <p>Ocena bezpieczeństwa: Ocena jakości życia: ocena w skalach IBDQ (Bowel Symptoms, Systemic Symptoms, Emotional Function and Social Function), PGIC (The Patient Global Impression of Chang), PRTI (Patient Reported Treatment Impact Assessment), SF 36 (Short Form 36), EQ 5D/VAS (EuroQoL 5 Dimension)</p>
<p>OCTAVE Sustain (NCT01458574) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, podwójne zaślepienie. Liczba ośrodków: 297 w 31 krajach, w tym w Polsce Okres obserwacji: 52 tygodnie Interwencja i komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> TOF: 10 mg p.o. BID TOF: 5 mg p.o. BID PBO: podawane jak TOF 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i ukończyli 8 tygodniowy okres leczenia indukującego w ramach badania OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2 pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną 1 w ramach badania OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2 ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed włączeniem do badania zgoda na zastosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności w trakcie trwania badania i ≥ 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia wyrażona przez kobiety w wieku rozrodczym (w opinii badacza biologicznie zdolne do posiadania potomstwa i aktywne seksualnie) zgoda oraz zdolność do wypełniania przypisanego planu wizyt kontrolnych, planu leczenia, udziału 	<p><u>Pierwszorzędowe (faza leczenia indukującego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> remisja w 52 tyg.: wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku >1 w poszczególnych podskalach i z wyn kiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu <p><u>Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wygojenie błony śluzowej w 52 tyg.: wyn k ≤ 1 w podskali kolonoskopowej remisja trwała niezależna od GKS brak stosowania GKS oraz stan remisji na początku próby OCTAVE Sustain oraz w 24tyg. i 52 tyg. trwania badania. stosunek pacjentów z remisją w 24 tyg. do pacjentów z trwałą remisją stosunek pacjentów z wygojeniem błony śluzowej w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą wygojeniem błony śluzowej (na początku próby Octave Sustain i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Tofacytynib vs. placebo – badania z randomizacją			
		<p>w badaniach laboratoryjnych i innych procedur badawczych</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyrażenie zgody na udział w badaniu i potwierdzenie znajomości wszystkich aspektów związanych z badaniem przez jego uczestnika lub jego opiekuna prawnego <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TOF 5 mg BID: 198 • TOF 10 mg BID: 196 • PBO: 198 	<ul style="list-style-type: none"> • stosunek pacjentów z wygojeniem błony śluzowej w 24 tyg., w 52 tyg. oraz z trwałym wygojeniem błony śluzowej w grupie pacjentów z wyjściowym wygojeniem błony śluzowej • stosunek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą odpowiedzią kliniczną (na początku próby Octave Sustain i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania); odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (Mayo Clinic Score) o ≥ 3 punkty i o $\geq 30\%$ wartości oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu ≤ 1 • stosunek pacjentów z remisją kliniczną w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą remisją kliniczną (na początku próby Octave Sustain i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania) • stosunek pacjentów z remisją głęboką w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą głęboką remisją (na początku próby Octave Sustain i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania); remisja głęboka jest zdefiniowana jako: wyn k w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku >1 w poszczególnych podskalach i z wyn kiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i w podskali endoskopowej. • stosunek pacjentów z remisją objawów w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą objawową remisją (na początku próby Octave Sustain i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania); remisja objawów zdefiniowana jest jako: wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku >1 w poszczególnych podskalach i z wyn kiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i częstotliwości wypróżnień • stosunek pacjentów z remisją endoskopową w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą remisją endoskopową (na początku próby Octave Sustain i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania); remisja endoskopowa zdefiniowana jest jako: wynik w podskali endoskopowej = 0 • Całkowity wynik w skali Mayo w czasie trwania badania • Ocena bezpieczeństwa • Ocena jakości życia

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6. „Tofacytynib versus leki biologiczne – porównanie pośrednie” AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego Sandborn 2012 (NCT00787202), OCTAVE Induction 1 (NCT01465763), OCTAVE Induction 2 (NCT01458951 oraz OCTAVE Sustain (NCT01458574) przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
Sandborn 2012 (NCT00787202)		
Procedura randomizacji	niskie	komputerowo generowane kody pseudorandomizacyjnych i metoda permutacji blokowej zbalansowana w obrębie każdej z warstw randomizacji; czynnik stratyfikacyjny ekspozycja na leczenia anty TNF α
Utajenie randomizacji	niskie	tak (komputerowa)
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	niskie	podwójne zaślepienie
Zaślepienie oceny wyników	niejasne	Wyniki badań laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia oceniał lekarz prowadzący. Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń. Nasilenie AEs określone było przez badaczy danego ośrodka.
Niekompletność wyników	niejasne	Analizę skuteczności wykonano w populacji chorych, którzy poddani byli randomizacji. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku. Z obserwacji w badaniu utracono 0,0% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 2,1% z grupy PBO, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8 tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 93,9% i 72,9%. Dla badania opublikowano liczby i przyczyny chorych wycofanych z badania i obserwacji. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn nie były zrównoważone pomiędzy grupami: w grupie placebo częściej odnotowywano brak skuteczności terapii (co wynika z wyższej skuteczności tofacytynibu i byłoby trudne do uniknięcia), zdarzenia niepożądane, naruszenie protokołu oraz częściej dochodziło do utraty z obserwacji.
Selektywna prezentacja wyników	niskie	Dostępny protokół badania: przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych opisanych w protokole
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.
OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)		
Procedura randomizacji	niskie	komputerowo generowane kody pseudorandomizacyjne i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji (dla każdej z warstw przygotowano odrębną listę randomizacyjną).
Utajenie randomizacji	niskie	tak (komputerowa); czynniki stratyfikacji: wcześniejsze leczenie anty TNF α , wyjściowe stosowanie GKS i region geograficzny
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	niskie	podwójne zaślepienie
Zaślepienie oceny wyników	niskie	W próbach składających się na program badawczy OCTAVE w trakcie oceny skuteczności wyniki wg skali Mayo obliczane były na podstawie wyników badania endoskopowego ocenianego centralnie oraz na podstawie danych przekazywanych telefonicznie przez pacjentów z wykorzystaniem IVRS w ramach prowadzonego dziennika oceniającego funkcjonowanie jelit (bowel movement diary). Wymagano, by ocena wyników badania endoskopowego oraz wyników PGA była dokonywana przez tego samego badacza dla każdego z pacjentów przez cały okres trwania badania. W przypadku oceny punktów końcowych typu PROs, których pacjent dokonywał samodzielnie za pomocą odpowiednich skal/kwestionariuszy personel badawczy sprawdzał jedynie kompletność odpowiedzi. Wyniki badań laboratoryjnych (np. CRP), podobnie jak wyniki EKG analizowane były przez laboratorium centralne. Ocena bezpieczeństwa prowadzona była przez badaczy w danym ośrodku.
Niekompletność wyników	niskie	Analizę skuteczności wykonano na populacji chorych, którzy poddani byli randomizacji. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku. Z obserwacji w badaniach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 nie utracono żadnego z pacjentów, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8 tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 93,5% i 96,7% w grupach TOF 10 mg BID i

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
		PBO w badaniu OCTAVE Induction 1 i 92,5% i 86,6% w grupach TOF 10 mg BID i PBO w badaniu OCTAVE Induction 2. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem braku skuteczności, który odnotowywano częściej w grupie placebo w badaniu OCTAVE Induction 2 (co wynika z wyższej skuteczności tofacetynybu i byłoby trudne do uniknięcia)
Selektywna prezentacja wyników	niskie	Dostępny protokół badania: przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych opisanych w protokole
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego
OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)		
Procedura randomizacji	niskie	komputerowo generowane kody pseudorandomizacyjne i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji (dla każdej z warstw przygotowano odrębną listę randomizacyjną).
Utajnienie randomizacji	niskie	tak (komputerowa); czynniki stratyfikacji: wcześniejsze leczenie anty TNF α , wyjściowe stosowanie GKS i region geograficzny
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	niskie	podwójne zaślepienie
Zaślepienie oceny wyników	niskie	W próbach składających się na program badawczy OCTAVE w trakcie oceny skuteczności wyniki wg skali Mayo obliczane były na podstawie wyników badania endoskopowego ocenianego centralnie oraz na podstawie danych przekazywanych telefonicznie przez pacjentów z wykorzystaniem IVRS w ramach prowadzonego dziennika oceniającego funkcjonowanie jelit (bowel movement diary). Wymagano, by ocena wyników badania endoskopowego oraz wyników PGA była dokonywana przez tego samego badacza dla każdego z pacjentów przez cały okres trwania badania. W przypadku oceny punktów końcowych typu PROs, których pacjent dokonywał samodzielnie za pomocą odpowiednich skal/kwestionariuszy personel badawczy sprawdzał jedynie kompletność odpowiedzi. Wyniki badań laboratoryjnych (np. CRP), podobnie jak wyniki EKG analizowane były przez laboratorium centralne. Ocena bezpieczeństwa prowadzona była przez badaczy w danym ośrodku.
Niekompletność wyników	niskie	Analizę skuteczności wykonano na populacji chorych, którzy poddani byli randomizacji. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku. Z obserwacji w badaniach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 nie utracono żadnego z pacjentów, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8 tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 93,5% i 96,7% w grupach TOF 10 mg BID i PBO w badaniu OCTAVE Induction 1 i 92,5% i 86,6% w grupach TOF 10 mg BID i PBO w badaniu OCTAVE Induction 2. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem braku skuteczności, który odnotowywano częściej w grupie placebo w badaniu OCTAVE Induction 2 (co wynika z wyższej skuteczności tofacetynybu i byłoby trudne do uniknięcia)
Selektywna prezentacja wyników	niskie	Dostępny protokół badania: przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych opisanych w protokole
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego
OCTAVE Sustain (NCT01458574)		
Procedura randomizacji	niskie	komputerowo generowane kody pseudorandomizacyjne i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji (dla każdej z warstw przygotowano odrębną listę randomizacyjną)
Utajnienie randomizacji	niskie	tak (komputerowa); czynniki stratyfikacji: wcześniejsze leczenie otrzymane w badaniach OCTAVE Induction1 i OCTAVE Induction 2 oraz uzyskanie odpowiedzi na leczenie w tych próbach
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	niskie	podwójne zaślepienie
Zaślepienie oceny wyników	niskie	W próbach składających się na program badawczy OCTAVE w trakcie oceny skuteczności wyniki wg skali Mayo obliczane były na podstawie wyników badania endoskopowego ocenianego centralnie oraz na podstawie danych przekazywanych telefonicznie przez pacjentów z wykorzystaniem IVRS w ramach prowadzonego dziennika oceniającego funkcjonowanie jelit (bowel movement diary). Wymagano, by ocena wyników badania endoskopowego oraz wyników PGA była dokonywana przez tego samego badacza dla każdego z pacjentów przez cały okres trwania badania. W

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
		przypadku oceny punktów końcowych typu PROs, których pacjent dokonywał samodzielnie za pomocą odpowiednich skal/kwestionariuszy personel badawczy sprawdzał jedynie kompletność odpowiedzi. Wyniki badań laboratoryjnych (np. CRP), podobnie jak wyniki EKG analizowane były przez laboratorium centralne. Ocena bezpieczeństwa prowadzona była przez badaczy w danym ośrodku.
Niekompletność wyników	niskie	W próbie OCTAVE Sustain utrata z obserwacji dotyczyła średnio 1% chorych ze wszystkich grup (odpowiednio: 1,5%, 1,0% i 0,5% w ramionach TOF 5 mg, TOF 10 mg BID i PBO), a odsetki chorych, którzy ukończyli 52 tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 56,1% dla TOF 5 mg, 64,3% w grupie TOF 10 mg BID i 26,8% w ramieniu PBO. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem braku skuteczności, który odnotowywano częściej w grupie placebo w badaniu (co wynika z wyższej skuteczności tofacytynib i byłoby trudne do un knięcia).
Selektywna prezentacja wyników	niskie	Dostępny protokół badania: przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych opisanych w protokole
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Ograniczenia badań dla tofacytynibu:

- „Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TOF z refundowanymi w polskich warunkach lekami biologicznymi w programie lekowym (IFX, VDZ). Z tego powodu konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością.
- Warunkiem włączenia do polskiego programu lekowego jest ciężka postać choroby, definiowana jako wynik punktacji > 6 w skali Mayo. We włączonych badaniach klinicznych włączano chorych z punktacją ≥ 6 w skali Mayo oraz dodatkowo precyzowano, że w ocenie endoskopowej wynik punktacji powinien być ≥ 2. Można to uznać za bardziej szczegółowe i obiektywne kryterium potwierdzające ciężkość objawów.
- Do programu lekowego włączani są pacjenci, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane. W odnalezionych badaniach klinicznych nie uwzględniono takiego kryterium włączenia, przy czym ograniczenie to dotyczy nie tylko TOF, ale także refundowanych obecnie leków biologicznych (IFX, VDZ). Ponadto należy zaznaczyć, że zgodnie z zapisami programu leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia AZA lub 6-MP. Ponieważ do badań włączano chorych z ciężkimi objawami pomimo leczenia (kryterium niepowodzenia wcześniejszej terapii), można uznać, że pośrednio warunek ten został spełniony.
- Kryterium włączenia do programu lekowego jest niedostateczna odpowiedź/nietolerancja/przeciwwskazania do stosowania GKS i 6-MP lub AZA. Podobne kryterium włączenia przyjęto we wszystkich badaniach włączonych do analizy – wymagane było niepowodzeniem ≥1 wcześniejszego standardowego leczenia (rozumianego jako niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja GKS, 6-MP, AZA). Wyjątkiem było badanie Sandborn 2012, w którym nie wymagano wcześniejszego niepowodzenia leczenia, aczkolwiek u większości chorych stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia: anty-TNF (22%), GKS (25%), immunosupresantów (44%).
- Wg. programu lekowego odpowiedź na leczenie indukujące (kryterium włączenia do leczenia podtrzymującego) zdefiniowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o ≥ 3 punkty w skali Mayo. We włączonych badaniach (także tych dla VDZ uwzględnionych w porównaniu pośrednim) kryterium włączenia do leczenia podtrzymującego było zmniejszenie punktacji w skali Mayo o ≥ 3 punkty i o ≥ 30% wartości wyjściowej (lub zmniejszenie punktacji w skali Mayo ≥ 2 punkty i o ≥ 25% wartości wyjściowej u pacjentów bez wyjściowej kolonoskopii – dodatkowo w GEMINI I) oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu ≤ 1. Definicja przyjęta w badaniach jest zatem bardziej szczegółowa i obiektywna, zatem wyniki analizy klinicznej mogą mieć charakter konserwatywny.
- Wg ChPL u pacjentów, u których do 8 tygodnia nie uzyskuje się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym (przy czym zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego warunkiem kontynuacji jest odpowiedź kliniczna w 8 tygodniu). Także u niektórych pacjentów, na przykład u osób, u których leczenie anty-TNF zakończyło się niepowodzeniem, należy rozważyć kontynuację dawki 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym w celu utrzymania korzyści terapeutycznych. Pacjenci, u

których stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem w dawce 5 mg, mogą odnieść korzyści ze zwiększenia dawki produktu do 10 mg. W badaniach OCTAVE Induction i Sandborn 2012 nie oceniano możliwości wydłużenia leczenia indukującego. Podobnie w badaniu OCTAVE Sustain nie dopuszczano zmiany dawki TOF pomiędzy ramionami w trakcie trwania badania (randomizacja do dawki 5 mg lub 10 mg), tak więc brak jest danych na temat efektywności modyfikacji dawki TOF w czasie leczenia podtrzymującego.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z ograniczeniem wskazanym powyżej przez Wnioskodawcę, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tofacytynib z refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu lekami (infliksymab, wedolizumab). Z tego powodu wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo), które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

- Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym tofacytynib może być stosowany u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co odpowiada kryteriom zastosowanym w wymienionych badaniach: wynik w skali Mayo ≥ 6 . Dodatkowo w badaniu Sandborn 2012 wymagano, by chorzy charakteryzowali się wynikiem oceny endoskopowej w skali Mayo ≥ 2 , a w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 wynikiem oceny endoskopowej w skali Mayo ≥ 2 i wynikiem oceny krwawienia z odbytu ≥ 1 . W porównaniu z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego przyjęte kryteria są węższe niż przedstawione w CHPL.
- Oprócz czterech badań klinicznych z udziałem tofacytynibu, odnaleziono informację o prowadzonej fazie wydłużonej OCTAVE Open, w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia. W próbie OCTAVE Open mogą wziąć udział wszyscy uczestnicy badań OCTAVE. W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji, badacze wskazali, że oceniony profil bezpieczeństwa nie różnił się istotnie od profilu bezpieczeństwa obserwowanego podczas fazy leczenia indukującego, podtrzymującego, a także populacji ogólnej badania. Jednocześnie należy podkreślić, że w odniesieniu do badania OCTAVE Open nie przedstawiono wyników w postaci publikacji pełnotekstowej, a jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.
- Evidence Review Group (ERG) NICE uznało, że dwie próby OCTAVE obejmujące OCTAVE Induction 1 (NCT01465763) i OCTAVE Induction 2 (NCT01458951) oceniające efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu indukującym charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Próba OCTAVE Sustain i badanie fazy II mogą być narażone na ryzyko niekompletności wyników (ang. attrition bias), z uwagi na niezrównoważone odsetki pacjentów wycofujących się z badania z poszczególnych przyczyn pomiędzy grupami placebo i tofacytynibu. Jednakże wydaje się, że są one narażone na niskie ryzyko błędu systematycznego w pozostałych kategoriach oceny. Według ERG NICE badania zostały dobrze przeprowadzone.
- Odsetki zdarzeń niepożądanych dowolnego typu były zasadniczo podobne dla ramion tofacytynib i placebo w ramach każdej próby. Poważne zdarzenia niepożądane dotknęły mniej niż 10% pacjentów w próbach z udziałem tofacytynibu. Większość poważnych zdarzeń niepożądanych była związana z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W badaniach OCTAVE odnotowano pięć zgonów, spośród których tofacytynib przyczynił się do jednego z nich (zgon pacjenta z powodu naczyniakomięsaka wątroby). Podsumowując, w porównaniu z dowodami dotyczącymi stosowania tofacytynibu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, nie zidentyfikowano nowych dowodów dot. bezpieczeństwa.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Ograniczenia porównania pośredniego:

- Do badania OCTAVE Sustain włączano tylko pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące (zarówno z grupy PBO, jak i TOF), natomiast w badaniu GEMINI I do fazy leczenia podtrzymującego włączano jedynie pacjentów przyjmujących VDZ, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. W badaniach dla IFX brak jest ścisłego rozgraniczenia na leczenie indukujące i podtrzymujące, wszyscy pacjenci kontynuowali przypisane początkowo leczenie przez cały okres obserwacji bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź na leczenie. Jedynie w badaniu Kobayashi 2016 leczenie do 22 tyg. kontynuowali jedynie ci pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 8 tyg., jednak wyniki oceny z 30 tyg. przedstawiono w stosunku do wszystkich pacjentów randomizowanych początkowo do grupy IFX. Tylko około połowa pacjentów (45% do 57%) kontynuujących leczenie IFX po 8 tyg. we włączonych badaniach uzyskała odpowiedź na leczenie w 8 tyg. W związku z tym tylko około połowa populacji z tych badań jest zgodna z kryteriami programu lekowego. Te różnice ograniczają możliwości porównania interwencji ocenianych w powyższych badaniach. Włączenie do fazy leczenia podtrzymującego jedynie tych pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące zwiększa prawdopodobieństwo tego, że porównanie pośrednie skuteczności interwencji wykaże wyższość TOF i VDZ nad IFX.
- W badaniu OCTAVE Sustain i GEMINI I pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukujące zostali poddani ponownej randomizacji, a w badaniach dla IFX pacjenci kontynuowali przypisane początkowo leczenie przez cały okres obserwacji (z ang. treat through).
- W badaniach OCTAVE ocena endoskopowa aktywności choroby była przeprowadzona zarówno przez poddanych zaślepieniu badaczy nie związanych z ośrodkiem badawczym (ocena centralna) jak i przez badaczy danego ośrodka (ocena lokalna). W innych badaniach nie podano informacji na temat udziału badaczy oceniających wyniki na poziomie centralnym, należy założyć, że ocena endoskopowa odbywała się tylko na poziomie oceny lokalnej. Jako bardziej wiarygodną w badaniach dla TOF przyjęto ocenę centralną i dlatego jej wyniki wykorzystano w analizie głównej w porównaniu pośrednim. Wyniki oceny lokalnej uwzględniono w analizie wrażliwości.
- W badaniach OCTAVE Sustain i GEMINI I przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji rozpoczynającej leczenie podtrzymujące. Pomiędzy tymi badaniami występuje duża różnica w wyjściowym wyniku w skali Mayo. W badaniu OCTAVE Sustain podano wyniki oceny dokonanej po zakończeniu leczenia indukującego i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u włączonych pacjentów, a w badaniu GEMINI I najprawdopodobniej zaprezentowano wyniki dla pacjentów włączonych do leczenia podtrzymującego jednak pochodzące z oceny początkowej (przed leczeniem indukującym) co tłumaczy znacznie wyższe wartości wyjściowego wyniku w skali Mayo w badaniu GEMINI I niż w OCTAVE Sustain (około 8 w porównaniu do około 3 punktów).
- W badaniach dla IFX nie przedstawiono osobno charakterystyki populacji dla fazy leczenia podtrzymującego co wynika z konstrukcji tych badań (treat through).
- Okres leczenia i obserwacji w fazie leczenia podtrzymującego w poszczególnych badaniach był zróżnicowany. W badaniu OCTAVE Sustain czas leczenia wynosił 52 tyg., w badaniu GEMINI I i ACT I 46 tyg., a w badaniach ACT II, Kobayashi 2016 i Jiang 2015 22 tyg.
- W badaniu GEMINI I do fazy leczenia podtrzymującego włączano także pacjentów przyjmujących VDZ w ramach kohorty 2 (open label), jeśli uzyskali oni odpowiedź na leczenie indukujące. Pacjenci z tego ramienia wiedzieli, że przyjmowali VDZ w fazie leczenia indukującego co mogło mieć wpływ na wyniki oceny skuteczności tej fazy, a także częściowo fazy leczenia podtrzymującego.
- Z powodu różnic w prezentacji danych dla oceny jakości życia w badaniach OCTAVE, GEMINI I, ACT I i ACT II oraz braku takich danych w pozostałych badaniach dla IFX porównanie pośrednie było możliwe tylko dla dwóch punktów końcowych (remisja IBDQ i klinicznie istotna zmiana IBDQ).
- W dostępnych publikacjach do badań OCTAVE nie przedstawiono wyników skuteczności leczenia podtrzymującego w zależności od wcześniejszego leczenia anty-TNF co uniemożliwia porównanie pośrednie w zakresie tych podgrup.
- We wszystkich włączonych badaniach wielkość próby była niewystarczająca, aby z odpowiednią mocą statystyczną wykazać różnice pomiędzy ramionami w występowaniu zdarzeń niepożądanych o niskiej zapadalności.
- W badaniach dla IFX wcześniejsze stosowanie terapii anty-TNF było kryterium wykluczenia, a w próbach Sandborn 2012, OCTAVE i GEMINI I włączano pacjentów wcześniej leczonych anty-TNF, populacje

poddano stratyfikacji ze względu na wcześniejszą terapię anty-TNF, a wyniki analizowano następnie również w podgrupach. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim przedstawiono wyniki w grupach pacjentów wcześniej nie leczonych anty-TNF oraz po niepowodzeniu leczenia anty-TNF w miarę dostępności wyników.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Obserwowano heterogeniczność wśród badań włączonych do metaanalizy sieciowej (NMA), wynikającą z:
 - różnych sposobów podejścia do zmiany terapii indukującej na podtrzymującą – w badaniach OCTAVE w ramieniu tofacytynibu pacjenci z odpowiedzią na leczenie (z grupy tofacytynibu oraz placebo) po etapie indukującym byli ponownie randomizowani (re-randomization) przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego; w innych badaniach włączonych do NMA uczestnicy wchodzący w fazę podtrzymania badania, pozostają w ramieniu, do którego zostali przydzieleni podczas fazy indukcji badania.
 - odmiennej charakterystyki pacjentów – status ekspozycji na leczenie anty-TNF, czas trwania choroby, badania w których przeważali pacjenci azjatyccy.
- Według Wnioskodawcy w ramach porównania pośredniego wykazano co najmniej podobną skuteczność kliniczną tofacytynibu w odniesieniu do leków biologicznych oraz porównywalne bezpieczeństwo.



4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu (TOF) przeprowadzono w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- porównanie bezpośrednio: PLC – badanie Sandborn 2012; OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain
- porównanie pośrednie z dostosowaniem dą Büchera: infliksymab – badanie ACT-1, ACT-2, Kobayashi 2016, Jiang 2015 i wedolizmetoumab – badanie GEMINI 1

Wyniki porównań w tabelach, dla których Wnioskodawca wskazał IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednio TOF 10 mg BID vs PLC BID (Leczenie indukujące)**Odpowiedź na leczenie**➤ **Odpowiedź kliniczna**

Tabela 20. Odpowiedź kliniczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012 oraz badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
analiza podstawowa							
Sandborn 2012	8 tygodni	33	20 (61%) (95%CI:44;77)	48	20 (42%) (95% CI: 28; 56)	1,45 (0,94; 2,24) p = 0,0901	0,19 (-0,03; 0,41) p = 0,0877
ocena centralna							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	285 (59,9%)	122	40 (32,8%)	1,83 (1,40; 2,38) p < 0,0001	0,27 (0,18; 0,37) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	236 (55,0%)	112	32 (28,6%)	1,93 (1,42; 2,61) p < 0,0001	0,26 (0,17; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
ocena lokalna							
OCTAVE Induction 1 (Feagan 2016)	8 tygodni	476	289 (60,7%)	122	42 (34,4%)	1,76 (1,37; 2,28) p < 0,0001	0,26 (0,17; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Feagan 2016)	8 tygodni	429	249 (58,0%)	112	33 (29,5%)	1,97 (1,46; 2,65) p < 0,0001	0,29 (0,19; 0,38) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001

W 8 tygodniu trwania próby Sandborn 2012 odpowiedź kliniczną na leczenie odnotowano u 20 pacjentów (61%) [(95% CI: 44; 77)] z grupy TOF 10 mg BID i 20 pacjentów (42% [(95% CI: 28; 56)] z grupy PBO BID, jednak korzyść względna wynikająca z osiągnięcia tego punktu końcowego dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID nie była istotna statystycznie (IS), RB = 1,45 (95% CI: 0,94; 2,24), p = 0,0901. Przeprowadzone przez autorów publikacji Sandborn 2012 i Pfizer 2014 analizy wrażliwości potwierdziły powyższe wnioskowanie.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi klinicznej w 8 tygodniu terapii w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było IS wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 0,83 (95% CI: 1,40; 2,38), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania OCTAVE Induction 1 i RB = 1,93 (95% CI: 1,42; 2,61), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania OCTAVE Induction 2. Analiza w oparciu o wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdza powyższe wnioskowanie, przy nieznacznie wyższych odsetkach chorych uzyskujących odpowiedź kliniczną, RB = 1,76 (95% CI: 1,37; 2,28), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania OCTAVE Induction 1 i RB = 1,97 (95% CI: 1,46; 2,65), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania OCTAVE Induction 2.

➤ **Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie**

Tabela 21. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012 oraz badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
chorzy wcześniej leczeni anty TNF							
Sandborn 2012	8 tygodni	33	6 (18,2%)	48	5 (10,4%)	1,75 (0,58; 5,25) p = 0,3214	0,08 (-0,08; 0,24) p = 0,3337

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	488	254 (52,0%)	130	29 (22,3%)	2,33 (1,67; 3,25) p < 0,0001	0,30 (0,21; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
chorzy wcześniej nieleczeni anty TNF							
Sandborn 2012	8 tygodni	33	14 (42,4%)	48	15 (31,3%)	1,36 (0,76; 2,42) p = 0,2999	0,11 (-0,10; 0,33) p = 0,3052
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	417	267 (64,0%)	104	43 (41,3%)	1,55 (1,22; 1,97) p = 0,0004	0,23 (0,12; 0,33) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty TNF							
Sandborn 2012 (Pfizer 20141)	8 tygodni	6	3 (50,0%)	11	4 (36,4%)	1,38 (0,45; 4,21) p = 0,5769	0,14 (-0,35; 0,63) p = 0,5861
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	465	237 (51,0%)	124	29 (23,4%)	2,18 (1,57; 3,03) p < 0,0001	0,28 (0,19; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anty TNF							
Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	24	16 (66,7%)	29	15 (51,7%)	0,78 (0,49; 1,22) p = 0,2704	-0,15 (-0,41; 0,11) p = 0,2637
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	440	284 (64,5%)	110	43 (39,1%)	1,65 (1,29; 2,11) p < 0,0001	0,25 (0,15; 0,36) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty TNF pierwotny brak odpowiedzi							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	253	116 (45,8%)	74	19 (25,7%)	1,79 (1,18; 2,69) p = 0,0056	0,20 (0,08; 0,32) NNT = 5 (4; 12) p = 0,0007
chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty TNF wtórny brak odpowiedzi							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	187	102 (54,5%)	43	9 (20,9%)	2,61 (1,44; 4,73) p = 0,0016	0,34 (0,20; 0,48) NNT = 3 (3; 6) p < 0,0001
chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia immunosupresyjnego							
Sandborn 2012 (Pfizer 20141)	8 tygodni	15	9 (60,0%)	17	6 (35,3%)	1,70 (0,79; 3,65) p = 0,1739	0,25 (-0,09; 0,58) p = 0,1499
chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia immunosupresyjnego							
Sandborn 2012 (Pfizer 20141)	8 tygodni	15	10 (66,7%)	23	13 (56,5%)	1,18 (0,71; 1,96) p = 0,5229	0,10 (-0,21; 0,41) p = 0,5252

W 8 tygodniu trwania próby Sandborn 2012 odpowiedź kliniczną na leczenie odnotowano u zbliżonych odsetków chorych z grupy TOF 10 mg BID i PBO BID bez względu na wcześniejsze stosowanie lub nie leczenia anty-TNF,

korzyść względna wynikająca z osiągnięcia tego punktu końcowego dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID nie była IS.

W przypadku prób OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie lub jego niepowodzenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej.

➤ **Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo**

Tabela 22. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012 i badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
chorzy z wyjściowym wynikiem < 9							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	321	205 (63,9%)	82	30 (36,6%)	1,75 (1,30; 2,35) p = 0,0002	0,27 (0,16; 0,39) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
chorzy z wyjściowym wynikiem ≥ 9							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	582	316 (54,3%)	151	42 (27,8%)	1,95 (1,49; 2,55) p < 0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
chorzy z wyjściowym wynikiem < 8							
Sandborn 2012	8 tygodni	33	12 (36,4%)	48	13 (27,1%)	48,00 (0,70; 2,57) p = 0,3724	0,09 (-0,11; 0,30) p = 0,3790
chorzy z wyjściowym wynikiem > 8							
Sandborn 2012	8 tygodni	33	8 (24,2%*)	48	7 (14,6%)	48,00 (0,67; 4,14) p = 0,2750	0,10 (-0,08; 0,27) p = 0,2850

Wyniki przeprowadzonych analiz dodatkowych wśród chorych z prób OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej. W przypadku analiz dla chorych z badania Sandborn 2012 odnotowane różnice między grupami nie były IS.

➤ **Odpowiedź endoskopowa**

Tabela 23. Odpowiedź endoskopowa; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
analiza podstawowa							
Sandborn 2012 (Sandborn 2012)	8 tygodni	33	22 (67%)	48	22 (46%)	p = 0,07, 1,45 (0,98; 2,15) p = 0,0603	0,21 (-0,01; 0,42) p = 0,0562
analiza wrażliwości							
Sandborn 2012 (Pfizer 20141)	8 tygodni	30	21 (70%)	40	22 (55%)	1,27 (0,88; 1,83) p = 0,1957	0,15 (-0,08; 0,38) p = 0,1915

Odpowiedź endoskopową po 8 tygodniach terapii odnotowano u wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID (67%) w porównaniu do PBO BID (46%), jednak odnotowane różnice nie były IS, RB = 1,45 (95% CI: 0,98; 2,15), p = 0,0603. Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmieniła wniosku.

Remisja

Tabela 24. Remisja; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
ocena centralna							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	88 (18,5%)	122	10 (8,2%)	2,26 (1,21; 4,21) p = 0,0105	0,10 (0,04; 0,16) NNT = 10 (7; 24) p = 0,0008
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	71 (16,6%)	112	4 (3,6%)	4,63 (1,73; 12,42) p = 0,0023	0,13 (0,08; 0,18) NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001
ocena lokalna							
OCTAVE Induction 1 (Feagan 2016)	8 tygodni	476	118 (24,8%)	122	14 (11,5%)	2,16 (1,29; 3,62) p = 0,0035	0,13 (0,06; 0,20) NNT = 8 (5; 16) p = 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Feagan 2016)	8 tygodni	429	89 (20,7%)	112	6 (5,4%)	3,87 (1,74; 8,62) p = 0,0009	0,15 (0,10; 0,21) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 8 tygodniu terapii oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 2,26 (95% CI: 1,21; 4,21), NNT = 10 (95% CI: 7; 24), p = 0,0105 dla próby OCTAVE Induction 1 i RB = 4,63 (95% CI: 1,73; 12,42), NNT = 8 (95% CI: 6; 13), p = 0,0023 dla próby OCTAVE Induction 2. Odsetki chorych uzyskujących remisję w ocenie lokalnych badaczy były nieco wyższe dla obu prób – prawdopodobieństwo uzyskania tego punktu końcowego było ponad 13-krotnie wyższe dla próby OCTAVE Induction 1 i ponad 15-krotnie wyższe dla próby OCTAVE Induction 2 w ramieniu tofacytynibu w porównaniu do placebo.

➤ Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Tabela 25. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
chorzy wcześniej lečení anty TNF							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	254	32 (12,6%)	65	1 (1,5%)	8,19 (1,14; 58,82) p = 0,0366	0,11 (0,06; 0,16) NNT = 10 (7; 17) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	234	28 (12,0%)	65	0 (0,0%)	16,01 (0,99; 258,73) p = 0,0508	0,12 (0,07; 0,17) p = 0,0000
chorzy wcześniej nielečení anty TNF							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	222	56 (25,2%)	57	9 (15,8%)	1,60 (0,84; 3,03) p = 0,1519	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,0944
OCTAVE Induction 2	8 tygodni	195	43 (22,1%)	47	4 (8,5%)	2,59 (0,98; 6,86) p = 0,0553	0,14 (0,04; 0,23) p = 0,0072

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
(Sandborn 2017)							
chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty TNF							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	243	27 (11,1%)	64	1 (1,6%)	7,11 (0,98; 51,34) p = 0,0518	0,10 (0,05; 0,15) p = 0,0002
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	222	26 (11,7%)	60	0 (0,0%)	14,50 (0,90; 234,50) p = 0,0597	0,12 (0,07; 0,17) p = 0,0000
chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anty TNF							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	233	61 (26,2%)	58	9 (15,5%)	1,69 (0,89; 3,19) p = 0,1081	0,11 (0,00; 0,22) p = 0,0551
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	207	45 (21,7%)	52	4 (7,7%)	2,83 (1,06; 7,50) p = 0,0370	0,14 (0,05; 0,23) NNT = 8 (5; 21) p = 0,0027
chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty TNF pierwotny brak odpowiedzi							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	253	19 (7,5%)	74	1 (1,4%)	5,56 (0,76; 40,82) p = 0,0918	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0039
chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty TNF wtórny brak odpowiedzi							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	187	31 (16,6%)	43	0 (0,0%)	14,74 (0,92; 236,34) p = 0,0573	0,17 (0,10; 0,23) p = 0,0000
chorzy wcześniej leczenie GKS							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	214	37 (17,3%)	58	5 (8,6%)	2,01 (0,83; 4,87) p = 0,1244	0,09 (0,00; 0,17) p = 0,0541
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	198	33 (16,7%)	55	3 (5,5%)	3,06 (0,97; 9,59) p = 0,0556	0,11 (0,03; 0,19) p = 0,0056
chorzy wcześniej nieleczeni GKS							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	262	51 (19,5%)	64	5 (7,8%)	2,49 (1,04; 5,99) p = 0,0413	0,12 (0,04; 0,20) NNT = 9 (6; 29) p = 0,0050
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	231	38 (16,5%)	57	1 (1,8%)	9,38 (1,32; 66,86) p = 0,0255	0,15 (0,09; 0,21) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001

Przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie lub jego niepowodzenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków odnotowano IS bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego remisja po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo.

➤ **Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo**

Tabela 26. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
chorzy z wyjściowym wynikiem < 9							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	321	91 (28,3%)	82	6 (7,3%)	3,87 (1,76; 8,53) p = 0,0008	0,21 (0,14; 0,29) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
chorzy z wyjściowym wynikiem ≥ 9							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	582	68 (11,7%)	151	8 (5,3%)	2,21 (1,08; 4,49) p = 0,0291	0,06 (0,02; 0,11) NNT = 16 (10; 51) p = 0,0047

Wyniki przeprowadzonych analiz dodatkowych potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji.

➤ **Remisja kliniczna**

Tabela 27. Remisja kliniczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012 oraz badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
analiza podstawowa							
Sandborn 2012	8 tygodni	33	16 (48%) (95% CI: 31; 66)	48	5 (10%) (95% CI: 2; 19)	4,65 (1,89; 11,46) p = 0,0008	0,38 (0,19; 0,57) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	88 (18,5%)	122	10 (8,2%)	2,26 (1,21; 4,21) p = 0,0105	0,10 (0,04; 0,16) NNT = 10 (7; 24) p = 0,0008
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	72 (16,8%)	112	4 (3,6%)	4,70 (1,75; 12,59) p = 0,0021	0,13 (0,08; 0,18) NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001

We wszystkich analizowanych próbach odsetek chorych uzyskujących remisję kliniczną był większy podczas leczenia tofacytynibem – w badaniach Sandborn 2012 i OCTAVE Induction 2 prawdopodobieństwo osiągnięcia takiej poprawy było ponad 4,5-krotnie, a w próbie OCTAVE Induction 1 ponad 2-krotnie większe niż w grupie placebo.

➤ **Remisja kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie**

Tabela 28. Remisja kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
chorzy wcześniej leczeni anty TNF							
Sandborn 2012 (Pfizer 20141)	8 tygodni	10	5 (50,0%)	13	0 (0,0%)	14,00 (0,86; 226,86) p = 0,0633	0,50 (0,19; 0,81) p = 0,0016
chorzy wcześniej nieleczeni anty TNF							
Sandborn 2012 (Pfizer 20141)	8 tygodni	20	10 (50,0%)	28	5 (17,9%)	2,80 (1,13; 6,94) p = 0,0261	0,32 (0,06; 0,58) NNT = 4 (2; 17) p = 0,0158

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty TNF							
Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	6	2 (33,3%)	11	0 (0,0%)	8,57 (0,48; 154,19) p = 0,1451	0,33 (-0,04; 0,71) p = 0,0795
chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anty TNF							
Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	24	13 (54,2%)	30	5 (16,7%)	3,25 (1,35; 7,84) p = 0,0087	0,38 (0,14; 0,61) NNT = 3 (2; 8) p = 0,0022
chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia immunosupresyjnego							
Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	15	7 (46,7%)	18	0 (0,0%)	17,81 (1,10; 288,38) p = 0,0426	0,47 (0,21; 0,72) NNT = 3 (2; 5) p = 0,0003
chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia immunosupresyjnego							
Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	15	8 (53,3%)	23	5 (21,7%)	2,45 (0,99; 6,09) p = 0,0529	0,32 (0,01; 0,62) p = 0,0414

Znamienne różnice w częstości występowania remisji klinicznej dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID odnotowano wśród pacjentów z próby Sandborn 2012, którzy nie byli wcześniej leczeni terapią anty-TNF: RB= 2,80 (95% CI: 1,13; 6,94), NNT= 4 (95% CI: 2; 17), p= 0,0158 oraz pacjentów bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anty-TNF: RB= 3,25 (95% CI: 1,35; 7,84), NNT= 3 (95% CI: 2; 8), p = 0,0022. Również dla podgrupy pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF odnotowano IS wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej podczas terapii tofacytynibem vs placebo, 17,81 (95% CI: 1,10; 288,38), NNT= 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0003.

➤ Remisja endoskopowa

Tabela 29. Remisja endoskopowa; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012 oraz badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
analiza podstawowa							
Sandborn 2012	8 tygodni	33	10 (30%)	48	1 (2%)	14,55 (1,95; 108,26) p = 0,0089	0,28 (0,12; 0,44) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0006

Odnotowano IS bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego remisja endoskopowa po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo.

➤ Remisja objawów

Tabela 30. Remisja objawów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	56 (11,8%)	122	7 (5,7%)	2,05 (0,96; 4,38) p = 0,0641	0,06 (0,01; 0,11) p = 0,0191
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	46 (10,7%)	112	3 (2,7%)	4,00 (1,27; 12,63) p = 0,0180	0,08 (0,04; 0,12) NNT = 13 (9; 26) p = 0,0002

Wśród chorych włączonych do próby OCTAVE Induction 2 zastosowanie TOF 10 BID wiązało się z 4-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania remisji objawów w porównaniu do PBO BID, RB = 4,00 (95% CI: 1,27; 12,63), NNT = 13 (95% CI: 9; 26), p = 0,0180.

➤ Remisja głęboka

Tabela 31. Remisja głęboka; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	31 (6,5%)	122	0 (0,0%)	16,25 (1,00; 263,61) p = 0,0499	0,07 (0,04; 0,09) NNT = 16 (12; 25) p < 0,0001
OCTAVE Induc-tion 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	22 (5,1%)	112	2 (1,8%)	2,87 (0,69; 12,03) p = 0,1489	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0419

Remisja głęboka – wynik uzyskany w skali Mayo ≤ 2 punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku > 1 punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbytnicy i podskali badania endoskopowego równe 0.

IS różnice odnotowano wśród chorych włączonych do próby OCTAVE Induction 1: zastosowanie TOF 10 BID wiązało się z ponad 16-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania remisji głębokiej w porównaniu do PBO BID, RB = 16,25 (95% CI: 1,00; 263,61), NNT = 16 (12; 25), p = 0,0499.

Wygojenie śluzówki jelita

Tabela 32. Wygojenie śluzówki; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
ocena centralna							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	149 (31,3%)	122	19 (15,6%)	2,01 (1,30; 3,10) p = 0,0016	0,16 (0,08; 0,23) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	122 (28,4%)	112	13 (11,6%)	2,45 (1,44; 4,17) p = 0,0010	0,17 (0,10; 0,24) NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001
ocena lokalna							
OCTAVE Induction 1 (Feagan 2016)	8 tygodni	476	202 (42,4%)	122	28 (23,0%)	1,85 (1,31; 2,60) p = 0,0004	0,19 (0,11; 0,28) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Feagan 2016)	8 tygodni	429	156 (36,4%)	112	17 (15,2%)	2,40 (1,52; 3,78) p = 0,0002	0,21 (0,13; 0,29) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w 8 tygodniu terapii w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 2,01 (95% CI: 1,30; 3,10), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), p = 0,0016 dla badania OCTAVE Induction 1 i RB = 2,45 (95% CI: 1,44; 4,17), NNT = 6 (95% CI: 5; 11), p = 0,0010 dla badania OCTAVE Induction 2. Analiza w oparciu o wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdza powyższe wnioskowanie, przy nieznacznie wyższych odsetkach chorych, u których odnotowano wygojenie śluzówki, we wszystkich grupach.

➤ Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymane leczenie lub jego niepowodzenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – IS bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego wygojenie śluzówki po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo odnotowano we wszystkich podgrupach z wyjątkiem chorych nieotrzymujących wcześniej leczenia anty-TNF i pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF wynikającym z pierwotnego braku odpowiedzi na tą terapię.

➤ Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo

Prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita w 8 tygodniu obserwacji było ponad 2-krotnie wyższe zarówno wśród pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali Mayo < 9, jak i ≥ 9 wśród pacjentów włączonych do prób OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2, odpowiednio RB = 2,18 (95% CI: 1,40;3,38), NNT = 5 (95% CI: 3; 8), p = 0,0005 i RB = 2,18 (95% CI: 1,32; 3,61), NNT = 9 (95% CI: 6; 17), p = 0,0025.

Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo

Tabela 33. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie Sandborn 2012 oraz badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	N	TOF 10 mg BID		N	PBO BID		Różnica (95%CI), p	MD (95%CI)
				średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SD)		średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SE)		
Sandborn 2012 8 tygodni	8 tygodni	0 tyg.	33	8,05 (0,36)	nd.	48	8,20 (0,37)	nd.	nd.	nd.
		8 tyg.	33	4,00 (0,69)	-4,05	48	6,29 (0,44)	-1,91	bd. p=0,001	nd.
analiza podstawowa										
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tyg.	476	bd.	-3,8 (2,18#)	122	bd.	-1,8 (3,31)	-1,9 p.p. (-2,5; -1,4), p < 0,001	-2,00 (-2,62; -1,38) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tyg.	429	bd.	-3,7 (2,07)	112	bd.	-2,1 (3,17)	-1,6 p.p. (-2,2; -1,0), p < 0,001	-1,60 (-2,22; -0,98) p < 0,0001

We wszystkich analizowanych próbach odnotowano istotnie większą poprawę wyniku całkowitego w skali Mayo w grupie tofacytynibu w porównaniu do placebo.

Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo

Tabela 34. Wynik oceny zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie Sandborn 2012 oraz badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	N	TOF 10 mg BID		N	PBO BID		Różnica (95%CI), p	MD (95%CI)
				średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SD)		średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SE)		
Sandborn 2012 8 tygodni	8 tygodni	0 tyg.	33	5,58 (0,60)	nd.	48	5,69 (0,44)	nd.	nd.	nd.
		2 tyg.	33	3,69 (0,86)	-1,89	48	5,14 (0,53)	-0,55	bd.	nd.
		4 tyg.	33	2,99 (0,86)	-2,60	48	4,42 (0,58)	-1,28	bd.	nd.
		8 tyg.	33	2,75 (0,97)	-2,83	48	4,27 (0,63)	-1,42	p=0,003	nd.
analiza podstawowa										
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	tyg.	476	bd.	nd.	122	bd.	nd.	nd.	nd.
		2 tyg.	476	bd.	-2,07 (0,20)	122	bd.	-1,18 (0,39)	p < 0,001	-0,89 (-1,75; -0,03) p=0,0423
		4 tyg.	476	bd.	-2,80 (0,23)	122	bd.	-1,59 (0,41)	p < 0,001	-1,21 (-2,13; -0,29) p=0,0101
		8 tyg.	476	bd.	-3,11 (0,18)	122	bd.	-1,60 (0,42)	p < 0,001	-1,51 (-2,41; -0,61) p = 0,0010
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	0 tyg.	429	bd.	nd.	112	bd.	nd.	nd.	nd.
		2 tyg.	429	bd.	-1,96 (0,21)	112	bd.	-0,97 (0,24)	p < 0,001	-0,99 (-1,62; -0,36) p=0,0019

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	N	TOF 10 mg BID		N	PBO BID		Różnica (95%CI), p	MD (95%CI)
				średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SD)		średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SE)		
		4 tyg.	429	bd.	-2,65 (0,17)	112	bd.	-1,46 (0,42)	p < 0,001	-1,19 (-2,08; -0,30) p=0,0086
		8 tyg.	429	bd.	-2,91 (0,18)	112	bd.	-1,65 (0,42)	p < 0,001	-1,26 (-2,15; -0,37) p=0,0058

IS poprawę wyniku częściowego w skali Mayo odnotowano we wszystkich analizowanych próbach w grupie TOF 10 mg BID w porównaniu do PBO BID, we wszystkich analizowanych punktach czasowych.

Biomarkery

➤ CRP

W próbie Sandborn 2012 odnotowano liczbowo większe zmniejszenie wartości logarytmu naturalnego ze średniego stężenia CRP w 2 i 4 tygodniu obserwacji w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID, odpowiednio -1,14 mg/ml vs -0,18 mg/ml i -0,51 mg/ml vs -0,22 mg/ml. Odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

➤ Kalprotektyna w kale

Jak podali autorzy publikacji Sandborn 2012 różnica średnich zmiana stężenia kalprotektyny w kale pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID była istotna statystycznie w 8 tygodniu leczenia w po-równaniu z wartością wyjściową, p = 0,02.

Jakość życia – IBD

➤ Zmiana wyniku całkowitego IBDQ

Tabela 35. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie Sandborn 2012 i badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID			PBO BID			MD (95%CI), p
			N	średnia wartość początkowa (SD)	średnia zmiana (SD)	N	średnia wartość początkowa (SD)	średnia zmiana (SD)	
Sandborn 2012 (Panés 2015)	8 tygodni	0 tyg.	31	134,5 (32,5)	nd.	47	123,2 (29,5)	nd.	nd.
		8 tyg.	28	160,5 (33,7)	30,4 (39,8)	34	151,3 (33,4)	27,8 (29,8)	2,60 (-15,22; 20,42) p=0,7749
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	0 tyg.	479	bd.	nd.	122	bd.	nd.	nd.
		4 tyg.	465	bd.	36,30 (73,35)	121	bd.	20,70 (63,61)	15,60 (2,45; 28,75) p=0,0200
		8 tyg.	446	bd.	40,70 (71,83)	119	bd.	21,00 (66,79)	19,70 (5,97; 33,43) p=0,0049
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	0 tyg.	429	bd.	nd.	112	bd.	nd.	nd.
		4 tyg.	413	bd.	38,70 (69,12)	110	bd.	20,20 (67,78)	18,50 (4,19; 32,81) p=0,0113
		8 tyg.	401	bd.	44,60 (68,11)	99	bd.	25,00 (64,30)	19,60 (5,29; 33,91) p=0,0073

Chorzy z próby Sandborn 2012 doświadczyli poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ, jednak średnia różnica zmian pomiędzy grupą interwencji i kontroli nie była IS. W próbach OCTAVE Induction 1 i

OCTAVE Induction 2 obserwowano znamiennej poprawę jakości życia pacjentów stosujących tofacytynib w porównaniu do placebo, zarówno w 4 jak i 8 tygodniu obserwacji w porównaniu z wartością wyjściową.

➤ **Zmiana wyniku całkowitego IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie**

Tabela 36. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI)
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
chorzy wcześniej leczeni anty TNF						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	459	27,1 (27,9)	118	11,3 (25,0)	15,80 (10,62; 20,98) p < 0,0001
chorzy wcześniej nieleczeni anty TNF						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	388	33,6 (27,6)	100	22,3 (25,0)	11,30 (5,68; 16,92) p < 0,0001
chorzy wcześniej leczenie GKS						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	387	31,8 (25,6)	108	19,0 (24,9)	12,80 (7,45; 18,15) p < 0,0001
chorzy wcześniej nieleczeni GKS						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	460	28,8 (23,6)	100	14,1 (24,1)	14,70 (9,70; 19,70) p < 0,0001

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza IBDQ po zastosowaniu TOF 10 mg BID vs PBO w leczeniu indukującym odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

➤ **Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ**

Tabela 37. Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ – TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania Sandborn 2012 OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI)
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
funkcjonowanie jelit							
Sandborn 2012 (Panés 2015)	8 tygodni	8 tyg.	26	13,19 (14,18)	34	9,15 (10,59)	4,04 (-2,47; 10,55) p = 0,2239
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	476	13,40 (10,91)	122	7,60 (11,05)	p < 0,01 5,80 (3,61; 7,99) p < 0,0001
		8 tyg.	476	14,90 (10,91)	122	8,00 (11,05)	p < 0,0001 6,90 (4,71; 9,09) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	429	14,00 (12,43)	112	7,20 (11,64)	p < 0,0001 6,80 (4,34; 9,26) p < 0,0001
		8 tyg.	429	16,10 (12,43)	112	9,40 (11,64)	p < 0,0001

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI) p < 0,0001
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
funkcjonowanie emocjonalne							
<i>Sandborn 2012</i> (Panés 2015)	8 tygodni	8 tyg.	26	7,88 (14,70)	34	9,49 (11,89)	-1,61 (-8,53; 5,31) p = 0,6484
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	476	11,50 (13,09)	122	6,60 (12,15)	p < 0,01 4,90 (2,44; 7,36) p < 0,0001
		8 tyg.	476	12,60 (13,09)	122	6,80 (12,15)	p < 0,0001 5,80 (3,34; 8,26) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	429	12,20 (12,43)	112	6,90 (12,70)	p < 0,0001 5,30 (2,67; 7,93) p < 0,0001
		8 tyg.	429	14,10 (14,50)	112	8,40 (12,70)	p < 0,0001 5,70 (2,98; 8,42)
ogólne samopoczucie							
<i>Sandborn 2012</i> (Panés 2015)	8 tygodni	8 tyg.	26	3,58 (6,39)	34	4,44 (5,86)	-0,86 (-4,01; 2,29) p = 0,5924
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	476	5,20 (6,55)	122	3,10 (5,52)	p < 0,01 2,10 (0,96; 3,24) p = 0,0003
		8 tyg.	476	5,90 (6,55)	122	3,00 (5,52)	p < 0,0001 2,90 (1,76; 4,04) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	429	6,00 (6,21)	112	2,90 (5,29)	p < 0,01 3,10 (1,96; 4,24) p < 0,0001
		8 tyg.	429	6,80 (6,21)	112	3,80 (5,29)	p < 0,01 3,00 (1,86; 4,14) p < 0,0001
sytuacja społeczna							
<i>Sandborn 2012</i> (Panés 2015)	8 tygodni	8 tyg.	26	5,46 (6,96)	34	4,67 (6,49)	0,79 (-2,66; 4,24) p = 0,6538
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	476	6,30 (6,55)	122	3,50 (6,63)	p < 0,01 2,80 (1,49; 4,11) p < 0,0001
		8 tyg.	476	7,40 (6,55)	122	3,40 (6,63)	p < 0,0001 4,00 (2,69; 5,31) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	429	6,60 (8,28)	112	3,10 (6,35)	p < 0,0001 3,50 (2,09; 4,91) p < 0,0001
		8 tyg.	429	7,70 (8,28)	112	3,50 (7,41)	p < 0,0001

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI) 4,20 (2,62; 5,78) p < 0,0001
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	

Różnice w średnim wyniku dla poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ odnotowane w próbie Sandborn 2012 nie były IS. W próbie tej wartości liczbowe średnich zmian w 8 tygodniu terapii były wyższe w grupie TOF 10 mg BID vs PBO dla domen oceniających funkcjonowanie jelit i sytuację społeczną, podczas gdy dla domen oceniających funkcjonowanie emocjonalne i ogólne samopoczucie odnotowano odwrotną zależność. W odniesieniu do badań OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 IS poprawę w grupach leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo odnotowano dla każdej z domen kwestionariusza IBDQ, zarówno w 4, jak i 8 tygodniu leczenia indukującego.

➤ **Odsetek chorych z poprawą wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit**

Tabela 38. Odsetek chorych z poprawą wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
4 tydzień							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	260 (54,6%)	122	38 (31,1%)	p < 0,0001 1,76 (1,33; 2,31) p < 0,0001	0,24 (0,14; 0,33) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	226 (52,7%)	112	31 (27,7%)	p < 0,01 1,90 (1,39; 2,60) p < 0,0001	0,25 (0,15; 0,35) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
8 tydzień							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	280,84 (59,0%)	122	44,042 (36,1%)	p < 0,01 1,63 (1,28; 2,09) p = 0,0001	0,23 (0,13; 0,32) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	247,962 (57,8%)	112	42 (37,5%)	p < 0,01 1,54 (1,20; 1,98) p = 0,0008	0,20 (0,10; 0,30) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001

W próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit podczas leczenia tofacytynibem w porównaniu do placebo, zarówno w 4. tygodniu terapii: RB = 1,82 (95% CI: 1,48; 2,24), NNT = 5 (95% CI: 4; 6); p < 0,0001, jak i 8. tygodniu leczenia: RB = 1,59 (95% CI: 1,33; 1,90), NNT = 5 (95% CI: 4; 7); p < 0,0001.

➤ **Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ**

Tabela 39. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012 i badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
4 tydzień							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	342 (71,8%)	122	63 (51,6%)	1,39 (1,16; 1,67) p = 0,0003	0,20 (0,10; 0,30) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	309 (72,0%)	112	57 (50,9%)	1,42 (1,17; 1,71) p = 0,0004	0,21 (0,11; 0,31) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
8 tydzień							

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
Sandborn 2012 (Panés 2015)	8 tygodni	33	16 (48,5%)	48	20 (41,7%)	1,16 (0,72; 1,89) p = 0,5407	0,07 (-0,15; 0,29) p = 0,5441
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	333 (70,0%)	122	67 (54,9%)	1,27 (1,07; 1,51) p = 0,0056	0,15 (0,05; 0,25) NNT = 7 (5; 19) p = 0,0025
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	315 (73,4%)	112	56 (50,0%)	1,47 (1,21; 1,78) p = 0,0001	0,23 (0,13; 0,34) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001

Klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ po 4 tygodniach terapii w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction odnotowano u IS wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID (71,8% i 72,0%) w porównaniu do PBO BID (51,6% i 50,9).

W 8 tygodniu trwania próby Sandborn 2012 klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ odnotowano u 16 pacjentów (48,5%) z grupy TOF 10 mg BID i 20 pacjentów (41,7%) z grupy PBO BID, jednak korzyść względna wynikająca z osiągnięcia tego punktu końcowego dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID nie była IS, RB: 1,16 (95% CI: 0,72; 1,89), p = 0,5407. Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ w 8 tygodniu terapii było IS wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 1,27 (95% CI: 1,07; 1,51), NNT = 7 (95% CI: 5; 19), p = 0,0025 dla próby OCTAVE Induction 1 i RB = 1,47 (95% CI: 1,21; 1,78), NNT = 5 (95% CI: 3; 8), p < 0,0001 dla próby OCTAVE Induction 2.

➤ **Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie**

Tabela 40. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
chorzy wcześniej leczeni anty TNF							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	488	316 (64,8%)	130	52 (40,0%)	p < 0,0001 1,62 (1,30; 2,02) p < 0,0001	0,25 (0,15; 0,34) NNT = 5 (3; 7) p < 0,0001
chorzy wcześniej nieleczeni anty TNF							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	417	279 (66,9%)	104	58 (55,8%)	p < 0,05 1,20 (1,00; 1,44) p = 0,0524	0,11 (0,01; 0,22) p = 0,0387
chorzy wcześniej leczenie GKS							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	412	278 (67,5%)	113	58 (51,3%)	p < 0,01 1,31 (1,09; 1,59) p = 0,0052	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 18) p = 0,0020
chorzy wcześniej nieleczeni GKS							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	493	317 (64,3%)	121	52 (43,0%)	p < 0,0001 1,50 (1,21; 1,86) p = 0,0002	0,21 (0,12; 0,31) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001

Według autorów publikacji źródłowej przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków odnotowano IS zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo.

➤ Remisja IBDQ

Tabela 41. Remisja IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie Sandborn 2012 i badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
4 tydzień							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	233 (48,9%)	122	42 (34,4%)	1,42 (1,09; 1,85) p = 0,0083	0,15 (0,05; 0,24) NNT = 7 (5; 21) p = 0,0029
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	178 (41,5%)	112	28 (25,0%)	1,66 (1,18; 2,33) p = 0,0035	0,16 (0,07; 0,26) NNT = 7 (4; 14) p = 0,0005
8 tydzień							
Sandborn 2012 (Panés 2015)	8 tygodni	33	11 (22,9%)	48	12 (36,4%)	1,33 (0,67; 2,65) p = 0,4123	0,08 (-0,12; 0,29) p = 0,4192
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	250 (52,5%)	122	46 (37,7%)	1,39 (1,09; 1,78) p = 0,0077	0,15 (0,05; 0,25) NNT = 7 (5; 20) p = 0,0028
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	212 (49,4%)	112	29 (25,9%)	1,91 (1,38; 2,65) p = 0,0001	0,24 (0,14; 0,33) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001

W 8 tygodniu trwania próby Sandborn 2012 odsetki chorych uzyskujących remisję IBDQ nie różniły się IS pomiędzy grupami TO 10 mg BID vs PBO, 22,9% vs 36,4%, RB = 1,33 (95% CI: 0,67; 2,65), p = 0,4123.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji IBDQ w 8 tygodniu terapii w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 było IS wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 1,39 (95% CI: 1,09; 1,78), p = 0,0077 i RB = 1,91 (95% CI: 1,38; 2,65), p = 0,0001.

➤ Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Tabela 42. Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
chorzy wcześniej leżeni anty TNF							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	488	186 (38,1%)	130	19 (14,6%)	2,61 (1,70; 4,01) p < 0,0001	0,23 (0,16; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
chorzy wcześniej nieleżeni anty TNF							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	417	193 (46,3%)	104	33 (31,7%)	1,46 (1,08; 1,97) p = 0,0137	0,15 (0,04; 0,25) NNT = 7 (5; 23) p = 0,0049
chorzy wcześniej leczeni GKS							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	412	169 (41,0%)	113	27 (23,9%)	1,72 (1,21; 2,43) p = 0,0024	0,17 (0,08; 0,26) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0003
chorzy wcześniej nieleżeni GKS							
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE	8 tygodni	493	210 (42,6%)	121	25 (20,7%)	2,06 (1,43; 2,97) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,30) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Induction 2 (Panés 2018)							

Analizy w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej. Zwiększenie korzyści względnej dla oceny punktu końcowego remisja IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo odnotowano we wszystkich podgrupach, co potwierdzono w analizie własnej przeprowadzonej w niniejszym raporcie.

SF-36 v2

➤ Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2

Tabela 43. Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
PCS						
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	443	6,8 (12,80)	116	2,5 (13,53)	p < 0,0001 4,30 (1,56; 7,04) p = 0,0021
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	397	6,8 (12,12)	98	4,6 (11,64)	p < 0,01 2,20 (-0,39; 4,79) p = 0,0965
MCS						
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	443	6,8 (21,33)	116	3,5 (19,65)	p < 0,0001 3,30 (-0,79; 7,39) p = 0,1138
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	397	7,6 (21,00)	98	4,4 (18,06)	p < 0,01 3,20 (-0,93; 7,33) p = 0,1288

Średnia poprawa wyników skal fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 osiąganych przez chorych w 8 tygodniu leczenia indukującego była IS wyższa dla grup stosujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo.

➤ Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Tabela 44. Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
chorzy wcześniej leczeni anty TNF						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	453	6,2 (6,39)	114	2,3 (6,41)	p < 0,0001 3,90 (2,59; 5,21) p < 0,0001
chorzy wcześniej nieleczeni anty TNF						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	387	7,3 (7,87)	100	4,7 (7,00)	p < 0,01 2,60 (1,02; 4,18) p = 0,0013
chorzy wcześniej leczenie GKS						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	380	7,2 (5,85)	104	4,2 (6,12)	p < 0,0001 3,00 (1,69; 4,31) p < 0,0001

chorzy wcześniej nieleczeni GKS						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	460	6,0 (6,43)	110	2,4 (6,29)	p < 0,0001 3,60 (2,29; 4,91) p < 0,0001

Analiza prowadzona w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej – zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie wiązało się ze znamiennej poprawą jakości życia chorych ocenianej w ramach skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo.

➤ **Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie**

Tabela 45. Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
chorzy wcześniej leczeni anty TNF						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	453	6,2 (6,39)	114	2,3 (6,41)	p < 0,01 3,90 (2,59; 5,21) p < 0,0001
chorzy wcześniej nieleczeni anty TNF						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	387	7,3 (7,87)	100	4,7 (7,00)	p < 0,01 2,60 (1,02; 4,18) p = 0,0013
chorzy wcześniej leczenie GKS						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	380	7,2 (5,85)	104	4,2 (6,12)	p < 0,01 3,00 (1,69; 4,31) p < 0,0001
chorzy wcześniej nieleczeni GKS						
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	460	6,0 (6,43)	110	2,4 (6,29)	p < 0,01 3,60 (2,29; 4,91) p < 0,0001

Odnotowano istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 po zastosowaniu TOF 10 mg BID vs PBO w leczeniu indukującym odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

➤ **Zmiana wyniku domen SF-36 v2**

Tabela 46. Zmiana wyniku domen SF-36 v2; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Funkcjonowanie fizyczne						
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	476	4,7 (6,55)	122	2,8 (6,63)	p < 0,01 1,90 (0,59; 3,21) p = 0,0046
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	429	4,9 (6,21)	112	3,5 (6,35)	p < 0,05 1,40 (0,09; 2,71) p = 0,0369
Wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne						

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	476	8,4 (10,91)	122	3,0 (8,84)	p < 0,0001 5,40 (3,55; 7,25) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	429	8,8 (10,36)	112	5,3 (9,52)	p < 0,01 3,50 (1,48; 5,52) p = 0,0007
Ból						
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	476	8,7 (10,91)	122	3,3 (8,84)	p < 0,0001 5,40 (3,55; 7,25) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	429	8,7 (10,36)	112	6,2 (9,52)	p < 0,05 2,50 (0,48; 4,52) p = 0,0152
Ogólne postrzeganie zdrowia						
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	476	5,6 (8,73)	122	2,2 (7,73)	3,40 (1,82; 4,98) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	429	6,2 (8,28)	112	3,0 (8,47)	p < 0,01 3,20 (1,45; 4,95) p = 0,0003
Witalność						
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	476	8,3 (10,91)	122	3,2 (9,94)	p < 0,0001 5,10 (3,08; 7,12) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	429	8,8 (10,36)	112	5,8 (10,58)	p < 0,01 3,00 (0,81; 5,19) p = 0,0073
Funkcjonowanie społeczne						
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	476	8,8 (10,91)	122	3,8 (9,94)	p < 0,0001 5,00 (2,98; 7,02) p < 0,0001
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	429	9,0 (12,43)	112	4,6 (10,58)	p < 0,01 4,40 (2,11; 6,69) p = 0,0002
Wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne						
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	476	6,3 (10,91)	122	3,8 (9,94)	p < 0,05 2,50 (0,48; 4,52) p = 0,0152
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	429	6,6 (12,43)	112	3,5 (11,64)	p < 0,01 3,10 (0,64; 5,56) p = 0,0134
Zdrowie psychiczne						
OCTAVE Induction 1 (Panés 2018)	8 tygodni	476	5,9 (10,91)	122	2,9 (9,94)	p < 0,01 3,00 (0,98; 5,02) p = 0,0036
OCTAVE Induction 2 (Panés 2018)	8 tygodni	429	7,0 (10,36)	112	4,9 (10,58)	p < 0,05 2,10 (-0,09; 4,29) p = 0,0603

W badaniach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 IS poprawę w grupach leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo odnotowano dla każdej z domen kwestionariusza SF-36 v2.

IBD PRTI (The Inflammatory Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact).

Tabela 47. Wynik oceny satysfakcji z leczenia za pomocą kwestionariusza IBD PRTI; leczenie indukują-ce, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
satysfakcja pacjenta						
Sandborn 2012 (Panés 2015)	8 tygodni	31	3,7 (1,11)	43	3,2 (1,31)	0,50 (-0,05; 1,05) p = 0,0771
preferencje pacjenta						
Sandborn 2012 (Panés 2015)	8 tygodni	31	2,2 (1,11)	43	2,8 (1,31)	-0,60 (-1,15; -0,05) p = 0,0339
chęć ponownego zastosowania leku						
Sandborn 2012 (Panés 2015)	8 tygodni	31	2,2 (1,11)	43	2,3 (1,31)	-0,10 (-0,65; 0,45) p = 0,7237

Większość chorych przyjmujących tofacytynibu w dawce 10 mg 2 dziennie była bardzo zadowolona lub zadowolona z otrzymywanego leczenia oraz preferowała otrzymywane leczenie i zdecydowałyby się na jego ponowne zastosowanie.

Porównanie bezpośrednie TOF 5 mg BID vs PLC BID (Leczenie podtrzymujące)

Remisja

Tabela 48. Remisja; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
analiza podstawowa (ocena remisja w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	68 (34,3%)	197	80 (40,6%)	198	22 (11,1%)	3,09 (1,99;4,79) p<0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p<0,0001	3,65 (2,38;5,61) p<0,0001	0,29 (0,21; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p<0,0001
analiza dodatkowa (ocena remisja w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Feagan 2017b)	52 tygodnie	198	78 (39,4%)	197	94 (47,7%)	198	26 (13,1%)	3,00 (2,02; 4,47) p<0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p<0,0001	3,63 (2,47; 5,35) p<0,0001	0,35 (0,26; 0,43) NNT = 3 (3; 4) p<0,0001
analiza dodatkowa (ocena remisja w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	67 (33,8%)	197	70 (35,5%)	198	22 (11,1%)	3,05 (1,96;4,73) p<0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p<0,0001	3,20 (2,07;4,95) p<0,0001	0,24 (0,16; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p<0,0001
analiza dodatkowa (ocena remisja w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	87 (43,9%)	197	91 (46,2%)	198	35 (17,7%)	2,49 (1,77;3,49) p<0,0001	0,26 (0,18;0,35) NNT = 4 (3; 6) p<0,0001	2,61 (1,87;3,66) p<0,0001	0,29 (0,20;0,37) NNT = 4 (3; 6) p<0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 52. tygodniu terapii oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79) NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001, jak i lokalnie, przez badaczy z poszczególnych ośrodków: RB = 3,00 (95% CI: 2,02; 4,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001.

Zgodnie z oceną centralną w 24-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskało 33,8% vs 11,1% pacjentów leczonych TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 3,05 (95% CI: 1,96; 4,73), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$, natomiast biorąc pod uwagę wyniki analizy prowadzonej lokalnie odpowiednio 43,9% vs 17,7% pacjentów, RB = 2,49 (95% CI: 1,77; 3,49), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek leku, zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo wiązało się ze IS wyższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji wśród chorych na WZJG, niezależnie od sposobu prowadzenia oceny. Dla oceny prowadzonej centralnie prawdopodobieństwo to było 3,65-razy większe w grupie interwencji w porównaniu do kontroli (RB = 3,65 [95% CI: 2,38; 5,61], NNT = 4 [95% CI: 3; 5], $p < 0,0001$) natomiast dla oceny prowadzonej lokalnie 3,53-razy większe (RB = 3,63 [95% CI: 2,47; 5,35], NNT = 3 [95% CI: 3; 4], $p < 0,0001$).

W porównaniu do oceny prowadzonej w 24. tygodniu terapii remisję w 52. tygodniu uzyskało 10 dodatkowych pacjentów z grupy TOF 10 mg BID. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 24 tygodniu leczenia było IS wyższe wśród pacjentów z grupy interwencji w porównaniu do kontroli, RB = 3,20 (95% CI: 2,07; 4,95), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$.

➤ Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściową obecność remisji

Tabela 49. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściową obecność remisji; leczenie pod-trzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
chorzy z remisją wyjściową (ocena centralna) remisja w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	65	36 (55,4%)	55	35 (63,6%)	59	9 (15,3%)	3,63 (1,91;6,88) $p < 0,0001$	0,40 (0,25; 0,55) NNT = 3 (2; 5) $p < 0,0001$	4,17 (2,21;7,86) $p < 0,0001$	0,48 (0,33; 0,64) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$
chorzy z remisją wyjściową (ocena lokalna) remisja w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Feagan 2017b)	52 tygodnie	65	44 (67,7%)	55	39 (70,9%)	59	15 (25,4%)	2,66 (1,67;4,25) $p < 0,0001$	0,42 (0,26;0,58) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$	2,79 (1,75;4,46) $p < 0,0001$	0,45 (0,29;0,62) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$
chorzy z remisją wyjściową (ocena centralna) remisja w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	65	30 (46,2%)	55	31 (56,4%)	59	6 (10,2%)	4,54 (2,03;10,13) $p = 0,0002$	0,36 (0,22; 0,50) NNT = 3 (2; 5) $p < 0,0001$	5,54 (2,51; 12,25) $p < 0,0001$	0,46 (0,31; 0,61) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$
chorzy z remisją wyjściową (ocena lokalna) remisja w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	65	33 (50,8%)	55	36 (65,5%)	59	7 (11,9%)	4,28 (2,05; 8,93) $p = 0,0001$	0,39 (0,24; 0,54) NNT = 3 (2; 5) $p < 0,0001$	5,52 (2,68;11,35) $p < 0,0001$	0,54 (0,39; 0,69) NNT = 2 (2; 3) $p < 0,0001$
chorzy bez remisji wyjściowo (ocena centralna) remisja w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	13	38 (28,6%)	14	49 (34,5%)	13	16 (11,5%)	2,48 (1,46; 4,23) $p = 0,0008$	0,17 (0,08; 0,26) NNT = 6 (4; 13) $p = 0,0003$	3,00 (1,79;5,01) $p < 0,0001$	0,23 (0,14; 0,32) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Zarówno wśród chorych z wyjściową obecnością remisji jak i z brakiem remisji w momencie włączenia do próby OCTAVE Sustain obserwowano IS wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego w 52 tygodniu terapii, odpowiednio dla oceny centralnej RB = 4,54 (95% CI: 2,03; 10,13), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p < 0,0001$ oraz RB = 2,48 (95% CI: 1,46; 4,23), NNT = 6 (95% CI: 4; 13), $p = 0,0003$. Analiza z uwzględnieniem wyników oceny prowadzonej lokalnie nie wpłynęła na wnioskowanie.

Analizując wyniki dla podgrupy chorych z wyjściową obecnością remisji w 52 tygodniu terapii w porównaniu do 24 tygodnia leczenia remisję uzyskiwał nieznacznie niższy odsetek chorych leczonych TOF 5 mg BID i placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji w 24 tygodniu terapii w omawianej podgrupie było 3,63-razy wyższe dla grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 3,63 (95% CI: 1,91; 6,88), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p < 0,0001$ w

ocenie prowadzonej centralnie i 2,66-razy wyższe dla oceny prowadzonej lokalnie, RB = 2,66 (95% CI: 1,67; 4,25), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 52-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskało 56,4% vs 10,2% chorych z grup TOF 10 mg BID vs PBO, u których wyjściowo odnotowano remisję oraz 34,5% i 11,5% pacjentów z grup TOF 10 mg BID vs PBO z wyjściowym brakiem remisji. W obu przypadkach różnice pomiędzy grupami były IS, odpowiednio RB = 5,54 (95% CI: 2,51; 12,25), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001 oraz RB = 3,00 (95% CI: 1,79; 5,01), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001. Analiza z uwzględnieniem wyników oceny prowadzonej lokalnie nie wpłynęła na wnioskowanie.

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek tofacytynibu, wśród pacjentów z wyjściową obecnością remisji w 52 tygodniu terapii w porównaniu do 24 tygodniu leczenia remisję uzyskiwał nieznacznie niższy odsetek chorych leczonych TOF 10 mg BID i niższy odsetek wśród przyjmujących placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji w 24 tygodniu terapii w omawianej podgrupie było 4,17-razy wyższe dla grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 4,17 (95% CI: 2,21; 7,86), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001 w przypadku wykorzystania danych pochodzących z oceny prowadzonej centralnie i 2,79-razy wyższe RB = 2,79 (95% CI: 1,75; 4,46), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001 w przypadku wykorzystania danych pochodzących z oceny prowadzonej lokalnie.

➤ Remisja – analiza w podgrupach ze względu na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego

Tabela 50. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
chorzy otrzymujący TOF 10 mg BID lub TOF 15 mg BID											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	176	57 (32,4%)	173	71 (41,0%)	174	18 (10,3%)	3,13 (1,92; 5,09) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,30) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	3,97 (2,47; 6,36) p < 0,0001	0,31 (0,22; 0,39) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
chorzy otrzymujący PBO											
OCTAVE Sustain (Feagan 2017b)	52 tygodnie	22	11 (50,0%)	24	9 (37,5%)	24	4 (16,7%)	3,00 (1,12; 8,05) p = 0,0292	0,33 (0,08; 0,59) NNT = 3 (2; 14) p = 0,0109	2,25 (0,80; 6,32) p = 0,1239	0,21 (0,04; 0,45) p = 0,0948

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analizy prowadzone w podgrupach wyróżnionych z uwagi na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego potwierdziły wnioskowanie w oparciu o analizę główną. W 52-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskał IS wyższy odsetek pacjentów z grupy TOF 5 mg BID vs PBO BID, którzy w leczeniu indukującym stosowali tofacytynib: RB = 3,13 (95% CI: 1,92; 5,09), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji było również IS wyższe wśród chorych, którzy w leczeniu indukującym zostali przypisani do grupy placebo, RB = 3,00 (95% CI: 1,12; 8,05), NNT = 3 (95% CI: 2; 14), p = 0,0109 dla porównania interwencja vs kontrola.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W przypadku wyższej z dawek tofacytynibu IS różnice zaobserwowano wyłącznie wśród pacjentów, którzy w trakcie leczenia indukującego zostali przypisani do grupy interwencji. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji było 3,97-razy wyższe w ramieniu TOF 10 mg BID vs PBO, RB = 3,97 (95% CI: 2,47; 6,36), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Wśród chorych, którzy w leczeniu indukującym przyjmowali placebo różnice prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego nie przekroczyły progu IS, RB = 2,25 (95% CI: 0,80; 6,32), p = 0,1239.

➤ Remisja trwała

Tabela 51. Remisja trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	44 (22,2%)	197	50 (25,4%)	198	10 (5,1%)	4,40 (2,28; 8,49) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,24) NNT = 6	5,03 (2,62; 9,62) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,27) NNT = 5

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
									(5; 10) p<0,0001		(4; 8) p<0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Remisję trwałą odnotowano u 22,2% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 5,1% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji trwałej były IS, RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W grupie leczonej tofacytynibem w wyższej z dawek remisję trwałą obserwowano u 25,4% chorych w porównaniu z 5,1% chorych z grupy placebo. Również w tym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania remisji trwałej było IS wyższe w czasie terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 5,03 (95% CI: 2,62; 9,62), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001.

➤ Remisja trwała - analiza w podgrupie ze względu na wyjściową obecność remisji

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analiza prowadzona w podgrupie chorych z remisją w momencie włączenia do próby OCTAVE Sustain umocniła wnioskowanie z analizy głównej – remisję trwałą istotnie częściej odnotowywano wśród pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 7,26 (95% CI: 2,31; 22,87), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak dla niższej z dawek, prawdopodobieństwo uzyskania remisji trwałej było znamienne wyższe wśród pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 9,30 (95% CI: 2,98; 28,99), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001.

➤ Remisja kliniczna

Tabela 52. Remisja kliniczna; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
remisja kliniczna (ocena centralna) w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	68 (34,3%)	197	70 (35,5%)	198	22 (11,1%)	3,09 (1,99;4,79) p<0,0001	0,23 (0,15;0,31) NNT = 5 (4; 7) p<0,0001	3,20 (2,07;4,95) p<0,0001	0,24 (0,16;0,32) NNT = 5 (4; 7) p<0,0001
remisja kliniczna (ocena lokalna) w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Feagan 2017b)	52 tygodnie	198	88 (44,4%)	197	92 (46,7%)	198	35 (17,7%)	2,51 (1,79;3,53) p<0,0001	0,27 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p<0,0001	2,64 (1,89;3,70) p<0,0001	0,29 (0,20; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p<0,0001
remisja kliniczna (ocena centralna) w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	68 (34,3%)	197	81 (41,1%)	198	22 (11,1%)	3,09 (1,99;4,79) p<0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p<0,0001	3,70 (2,41;5,68) p<0,0001	0,30 (0,22; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p<0,0001
remisja kliniczna (ocena lokalna) w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	79 (39,9%)	197	95 (48,2%)	198	26 (13,1%)	3,04 (2,04;4,52) p<0,0001	0,27 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p<0,0001	3,67 (2,50;5,40) p<0,0001	0,35 (0,27; 0,44) NNT = 3 (3; 4) p<0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Wśród chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej było 3,09-razy wyższe niż w grupie placebo, RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001, zarówno dla oceny prowadzonej centralnie w 24 jak i 52 tygodniu obserwacji.

W przypadku oceny prowadzonej lokalnie w 24-tygodniowym okresie obserwacji remisję kliniczną odnotowano u 44,4% pacjentów z grupy interwencji i 17,7% pacjentów z grupy kontroli, RB = 2,51 (95% CI: 1,79; 3,53), NNT =

4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$, a w 52-tygodniu obserwacji u 39,9% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID oraz 13,1% pacjentów w grupy PBO, RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej prowadzonej 24-tygodniu obserwacji remisję kliniczną osiągnęło 35,5% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 11,1% pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były znamienne, RB = 3,20 (95% CI: 2,07; 4,95), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$. W dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji różnice te pogłębiały się jeszcze bardziej, na korzyść leczenia aktywnego, RB = 3,70 (95% CI: 2,41; 5,68), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

Analiza z uwzględnieniem wyników oceny lokalnej wykazała, że w czasie 24-tygodni trwania terapii remisję kliniczną uzyskało 46,7% pacjentów z ramienia interwencji i 17,7% pacjentów z ramienia kontroli, RB = 2,64 (95% CI: 1,89; 3,70), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. W 52-tygodniu odnotowano nieznaczny spadek odsetka chorych uzyskujących remisję kliniczną, do 39,9% w grupie TOF 10 mg BID i 13,1% z grupy PBO BID, RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$.

➤ Remisja kliniczna trwała

Tabela 53. Remisja kliniczna trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
chorzy otrzymujący TOF 10 mg BID lub TOF 15 mg BID											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	44 (22,2%)	197	51 (25,9%)	198	10 (5,1%)	4,40 (2,28;8,49) $p < 0,0001$	0,17 (0,11;0,24) NNT = 6 (5; 10) $p < 0,0001$	5,13 (2,68;9,80) $p < 0,0001$	0,21 (0,14;0,28) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$
chorzy otrzymujący PBO											
OCTAVE Sustain (Feagan 2017b)	52 tygodnie	198	62 (31,3%)	197	75 (38,1%)	198	19 (9,6%)	3,26 (2,03;5,25) $p < 0,0001$	0,22 (0,14;0,29) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$	3,97 (2,50;6,30) $p < 0,0001$	0,28 (0,21;0,36) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Remisję kliniczną trwałą w ocenie centralnej odnotowano u 22,2% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 5,1% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji trwałej były IS, RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$. Uwzględniając dane z oceny lokalnej również odnotowano IS różnice pomiędzy grupami, RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W grupie leczonej tofacytynibem w wyższej z dawek remisję kliniczną trwałą w ocenie centralnej obserwowano u 25,9% chorych w porównaniu z 5,1% chorych z grupy placebo. Również w tym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania remisji trwałej było IS wyższe w czasie terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 5,13 (95% CI: 2,68; 9,80), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Uwzględniając dane z oceny lokalnej również odnotowano IS różnice pomiędzy grupami, RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$.

➤ Remisja endoskopowa

Tabela 54. Remisja endoskopowa; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
remisja endoskopowa (ocena centralna) w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	32 (16,2%)	197	24 (12,2%)	198	8 (4,0%)	4,00 (1,89;8,46) $p = 0,0003$	0,12 (0,06;0,18) NNT = 9 (6; 16) $p < 0,0001$	3,02 (1,39;6,55) $p = 0,0053$	0,08 (0,03;0,13) NNT = 13 (8; 36) $p = 0,0027$

remisja endoskopowa (ocena lokalna) w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	51 (25,8%)	197	59 (29,9%)	198	21 (10,6%)	2,43 (1,52;3,88) p = 0,0002	0,15 (0,08; 0,23) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001	2,82 (1,79;4,46) p < 0,0001	0,19 (0,12; 0,27) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001
remisja endoskopowa (ocena centralna) w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	29 (14,6%)	197	33 (16,8%)	198	8 (4,0%)	3,63 (1,70;7,73) p = 0,0009	0,11 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7;21) p = 0,0002	4,15 (1,96;8,75) p = 0,0002	0,13 (0,07; 0,19) NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001
remisja endoskopowa (ocena lokalna) w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	44 (22,2%)	197	58 (29,4%)	198	11 (5,6%)	4,00 (2,13;7,52) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,23) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001	5,30 (2,87;9,79) p < 0,0001	0,24 (0,17; 0,31) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej wśród chorych na WZJG leczonych tofacytynibem w niższej z dawek było IS wyższe w 24 tygodniu terapii w porównaniu do placebo, RB = 4,00 (95% CI: 1,89; 8,46), NNT = 9 (95% CI: 6; 16), p < 0,0001 dla oceny prowadzonej centralnie i RB = 2,43 (95% CI: 1,52; 3,88), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), p < 0,0001 dla oceny prowadzonej lokalnie. W dłuższym okresie obserwacji obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21), p = 0,0002 w ocenie centralnej i RB = 4,00 (2,13; 7,52), NNT = 6 (5; 10), p < 0,0001 w ocenie lokalnej.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Spośród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie remisję endoskopową w 24 tygodniu terapii odnotowano u 12,2% w porównaniu do 4,0% chorych przyjmujących placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było 3-krotnie wyższe w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 3,02 (95% CI: 1,39; 6,55), NNT = 13 (95% CI: 8; 36), p = 0,0027 dla oceny centralnej i RB = 2,82 (95% CI: 1,79; 4,46), NNT = 6 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001. W dłuższym okresie obserwacji (52 tygodnie) odnotowano dalsze pogłębianie się różnic pomiędzy grupami interwencji i kontroli. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było ponad 4-krotnie wyższe w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą, w ocenie centralnej: RB = 4,15 (95% CI: 1,96; 8,75), NNT = 8 (95% CI: 6; 15), p < 0,0001 i lokalnej: RB = 5,30 (95% CI: 2,87; 9,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001.

➤ **Remisja endoskopowa trwała**

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej trwałej było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18 (95% CI: 12; 48), p = 0,0017. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie nie miały wpływu na wnioskowanie, RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22), p = 0,0003.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Spośród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie remisję endoskopową trwałą odnotowano u 5,1% w porównaniu do 0,5% chorych przyjmujących placebo. Różnica prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego pomiędzy grupami była znamienna, RB = 10,05 (95% CI: 1,30; 77,77), NNT = 22 (95% CI: 13; 75), p = 0,0054. W ocenie prowadzonej lokalnie odnotowano wyższe odsetki chorych uzyskujących remisję endoskopową trwałą, 19,3% vs 3,5%, RB = 5,46 (95% CI: 2,50; 11,92), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), p < 0,0001.

➤ **Remisja objawów**

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Remisję objawów w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskało 23,7% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID i 6,6% pacjentów z grupy PBO. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były IS, RB = 3,62 (95% CI: 2,02; 6,47), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), p < 0,0001 w ocenie centralnej. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie wskazywały na wyższe odsetki chorych uzyskujących remisję objawów, odpowiednio 30,3% vs 11,6%, RB = 2,61 (95% CI: 1,68; 4,04), NNT = 6 (95% CI: 4; 10), p < 0,0001. W dłuższym okresie obserwacji obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu w zakresie ocenianego punktu końcowego, zarówno biorąc pod uwagę wyniki oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,21 (95% CI: 1,82; 5,66), NNT = NNT = 7 (95% CI: 5; 12), p < 0,0001, jak i lokalnie: RB = 3,06 (95% CI: 1,86; 5,01), NNT = 6 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 24-tygodniu obserwacji, w ocenie centralnej, remisję objawów osiągnęło 21,8% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 6,6% pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były IS, RB = 3,32 (95% CI: 1,85; 5,99), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), $p < 0,0001$. Zgodnie z oceną lokalną odnotowane odsetki pacjentów z remisją objawów były wyższe, 27,9% vs 11,6%, RB = 2,40 (95% CI: 1,54; 3,75), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), $p < 0,0001$. W dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji różnice te pogłębiały się jeszcze bardziej, na korzyść leczenia aktywnego, w ocenie centralnej: RB = 3,80 (95% CI: 2,18; 6,63), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$ i w ocenie lokalnej: RB = 3,41 (95% CI: 2,09; 5,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$.

➤ **Remisja objawów trwała**

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej remisji objawów było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, 13,6% vs 2,5%, RB = 5,40 (95% CI: 2,12; 13,74), NNT = 9 (95% CI: 7; 18), $p < 0,0001$ w ocenie centralnej oraz w ocenie lokalnej, 19,7% vs 5,1%, RB = 3,90 (95% CI: 2,00; 7,59), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek leku, zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo wiązało się ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania trwałej remisji objawów wśród chorych na WZJG, w ocenie centralnej 15,7% vs 2,5%, RB = 6,23 (95% CI: 2,47; 15,70), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), $p < 0,0001$ i w ocenie lokalnej 22,3% vs 5,1%, RB = 4,42 (95% CI: 2,29; 8,54), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$.

➤ **Remisja głęboka**

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej remisję głęboką w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskało 14,1% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID i 4,0% pacjentów z grupy PBO. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były znamienne, RB = 3,50 (95% CI: 1,64; 7,49), NNT = 10 (95% CI: 7; 23), $p = 0,0004$. Również w trakcie oceny w 52-tygodniu terapii prawdopodobieństwo uzyskania remisji głębokiej było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów stosujących TOF 5 mg BID (14,6%) vs PBO BID (4,0%), RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21), $p = 0,0002$.

Wyniki uzyskane w trakcie oceny lokalnej nie miały wpływu na wnioskowanie. W 24-tygodniu obserwacji remisję głęboką odnotowano u 23,7% pacjentów z ramienia interwencji i 9,6% chorych z grupy kontroli, RB = 2,47 (95% CI: 1,51; 4,06), NNT = 8 (95% CI: 5; 15), $p = 0,0001$, natomiast w 52-tygodniu u 21,7% vs 5,1% pacjentów, RB = 4,30 (95% CI: 2,22; 8,31), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Spośród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie w 24-tygodniu remisję głęboko odnotowano u 10,7% w porównaniu do 4,0% chorych przyjmujących placebo. Różnica prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego pomiędzy grupami była znamienne, RB = 2,64 (95% CI: 1,20; 5,81), NNT = 16 (95% CI: 9; 67), $p = 0,0111$. W dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji różnice te pogłębiały się jeszcze bardziej, na korzyść leczenia aktywnego, RB = 3,77 (95% CI: 1,77; 8,02), NNT = 9 (95% CI: 6; 19), $p = 0,0001$.

Wyniki uzyskane w trakcie oceny lokalnej nie miały wpływu na wnioskowanie. W 24-tygodniu obserwacji remisję głęboką odnotowano u 26,4% z grupy TOF 10 mg BID i 9,6% z grupy PBO BID, RB = 2,75 (95% CI: 1,69; 4,48), NNT = 6 (95% CI: 5; 11), $p < 0,0001$ a w 52-tygodniu 28,9% vs 5,1%, RB = 5,73 (95% CI: 3,01; 10,89), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$.

➤ **Remisja głęboka trwała**

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej remisję głęboką trwałą odnotowano u 6,1% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 0,5% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji głębokiej trwałej były IS, RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18 (95% CI: 12; 48), $p = 0,0017$. Wnioskowanie to umacnia analiza prowadzona lokalnie, w której remisję głęboką trwałą odnotowano u 13,6% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID vs 3,5% pacjentów z grupy PBO BID, RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22), $p = 0,0003$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 52-tygodniu obserwacji w ocenie centralnej remisję głęboką trwałą osiągnęło 3,6% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 0,5% pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RB = 7,04 (95% CI: 0,87; 56,65), $p = 0,0668$. Z kolei dla analiz prowadzonych lokalnie wykazano znamienne różnice

między grupami TOF 10 mg BID i PBO BID, 16,2% vs 3,5%, RB = 4,59 (95% CI: 2,08; 10,16), NNT = 8 (95% CI: 6; 15), p < 0,0001.

➤ Remisja bez GKS wśród pacjentów wyjściowo stosujących GKS

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Wśród chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji bez GKS w ocenie centralnej było 2,18-razy wyższe niż w grupie placebo, RB = 2,18 (95% CI: 1,13; 4,21), NNT = 8 (95% CI: 5; 39), p = 0,0142 w 24-tygodniu obserwacji oraz 2,55-razy wyższe, RB = 2,55 (95% CI: 1,34; 4,83), NNT = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0019 w 52-tygodniu obserwacji, co wskazuje na utrzymywanie się efektu terapeutycznego związanego z zastosowaniem tofacytynibu.

Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają te obserwacje, zarówno dla oceny w 24-tygodniu: RB = 2,13 (95% CI: 1,26; 3,60), NNT = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0027, jak i w 52-tygodniu RB = 2,36 (95% CI: 1,35; 4,13), NNT = 6 (95% CI: 4; 14), p = 0,0012.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji bez GKS oceniane centralnie w 24 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 2,22 (95% CI: 1,13; 4,33), NNT = 8 (95% CI: 5; 42), p = 0,0167. Również w trakcie oceny w 52-tygodniu terapii prawdopodobieństwo uzyskania remisji bez GKS było IS wyższe wśród pacjentów stosujących TOF 10 mg BID (27,6%) vs PBO BID (10,9%), RB = 2,53 (95% CI: 1,32; 4,87), NNT = 6 (95% CI: 4; 19), p = 0,0034.

Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają te obserwacje, zarówno dla oceny w 24-tygodniu: RB = 1,96 (95% CI: 1,13; 3,39), NNT = 7 (95% CI: 4; 32), p = 0,0135, jak i w 52-tygodniu: RB = 2,24 (95% CI: 1,26; 3,99), NNT = 6 (95% CI: 4; 19), p = 0,0044.

Wygojenie śluzówki jelita

Tabela 55. Wygojenie śluzówki jelita; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
analiza podstawowa (ocena wygojenie śluzówki w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	74 (37,4%)	197	90 (45,7%)	198	26 (13,1%)	2,85 (1,91;4,25) p < 0,0001	0,24 (0,16;0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,48 (2,36;5,13) p < 0,0001	0,33 (0,24;0,41) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
analiza dodatkowa (ocena wygojenie śluzówki w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Feagan 2017b)	52 tygodnie	198	89 (44,9%)	197	106 (53,8%)	198	31 (15,7%)	2,87 (2,01;4,11) p < 0,0001	0,29 (0,21;0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	3,44 (2,43;4,87) p < 0,0001	0,38 (0,30;0,47) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
analiza dodatkowa (ocena centralna) wygojenie śluzówki w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	87 (43,9%)	197	91 (46,2%)	198	34 (17,2%)	2,56 (1,81;3,61) p < 0,0001	0,27 (0,18;0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	2,69 (1,91;3,78) p < 0,0001	0,29 (0,20;0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
analiza dodatkowa (ocena lokalna) wygojenie śluzówki w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	114 (57,6%)	197	117 (59,4%)	198	52 (26,3%)	2,19 (1,69;2,85) p < 0,0001	0,31 (0,22;0,41) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	2,26 (1,74;2,93) p < 0,0001	0,33 (0,24;0,42) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W trakcie 24 tygodni leczenia tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki w ocenie centralnej było blisko 2,6-razy większe w porównaniu do placebo, RB = 2,56 (95% CI: 1,81; 3,61), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają powyższe obserwacje; wygojenie śluzówki uzyskało odpowiednio 57,6% vs 26,3% chorych z grup TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 2,19 (95% CI: 1,69; 2,85), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

W oparciu o wyniki oceny centralnej przeprowadzonej w 52-tygodniowym okresie obserwacji wykazano, że w grupie TOF 5 mg BID vs PBO istnieje znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita, RB = 2,85 (95% CI: 1,91; 4,25), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w ocenie prowadzonej lokalnie, RB = 2,87 (95% CI: 2,01; 4,11), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 24 tygodniu badania OCTAVE Sustain wygojenie śluzówki jelita oceniane centralnie odnotowano u 46,2% pacjentów z grupy TOF 10 mg BID i 17,2% chorych z grupy PBO BID. Obserwowane różnice między grupami były IS, RB = 2,69 (95% CI: 1,91; 3,78), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają powyższe obserwacje; wygojenie śluzówki uzyskało odpowiednio 59,4% vs 26,3% pacjentów, RB = 2,26 (95% CI: 1,74; 2,93), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w 52 tygodniu terapii oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, RB = 3,48 (95% CI: 2,36; 5,13), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w ocenie prowadzonej lokalnie, RB = 3,44 (95% CI: 2,43; 4,87), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001.

➤ **Wygojenie śluzówki jelita – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki**

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie prowadzonej centralnie w 24 tygodniu terapii odsetek chorych uzyskujących poprawę wyglądu błony śluzowej jelita był wyższy wśród pacjentów z grupy TOF 5 mg BID (52,4%) w porównaniu z grupą PBO BID (21,8%), a odnotowane różnice były IS: RB = 2,40 (95% CI: 1,59; 3,63), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001. W dłuższym okresie obserwacji (52 tygodnie) obserwowano pogłębianie się różnic, na korzyść tofacytynibu, RB = 3,53 (95% CI: 1,98; 6,28), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001.

Wyniki ocen prowadzonych lokalnie potwierdzają powyższe wnioskowanie. W 24 tygodniu obserwacji wygojenie śluzówki odnotowano u 67,6% vs 32,7% chorych z grup TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 2,07 (95% CI: 1,52; 2,82), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001, natomiast w 52 tygodniu obserwacji odpowiednio 45,7% vs 13,9%, RB = 3,30 (95% CI: 1,94; 5,60), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita w 24 tygodniu obserwacji było ponad 3-krotnie wyższe wśród pacjentów z grupy TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,53), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001. Analizując dane w dłuższym okresie obserwacji obserwowano dalszy wzrost korzyści terapeutycznej wynikającej z zastosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2 dziennie, RB = 4,63 (95% CI: 2,64; 8,14), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001.

Również ocena prowadzona lokalnie wykazała IS różnice w prawdopodobieństwie uzyskania wygojenia śluzówki w 24 tygodniu obserwacji RB = 2,13 (95% CI: 1,56; 2,91), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p < 0,0001 i 52 tygodniu obserwacji RB = 4,54 (95% CI: 2,72; 7,57), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001.

➤ **Trwałe wygojenie śluzówki jelita**

Tabela 56. Trwałe wygojenie śluzówki jelita

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
analiza podstawowa (ocena centralna)											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	55 (27,8%)	197	65 (33,0%)	198	13 (6,6%)	4,23 (2,39;7,49) p < 0,0001	0,21 (0,14;0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	5,03 (2,87;8,81) p < 0,0001	0,26 (0,19;0,34) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
analiza podstawowa (ocena lokalna)											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	82 (41,4%)	197	98 (49,7%)	198	25 (12,6%)	3,28 (2,19;4,90) p < 0,0001	0,29 (0,21;0,37) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	3,94 (2,66;5,83) p < 0,0001	0,37 (0,29;0,45) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej trwałe wygojenie śluzówki odnotowano u 27,8% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 6,6% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania

trwałego wygojenia śluzówki były IS, RB = 4,23 (95% CI: 2,39; 7,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Wyniki te potwierdzają obserwacje dokonane lokalnie w ośrodkach badawczych, zgodnie z którą trwałe wygojenie śluzówki uzyskano u 41,4% chorych z grupy interwencji i 12,6% grupy kontroli, RB = 3,28 (95% CI: 2,19; 4,90), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej w grupie leczonej tofacytynibem w wyższej z dawek trwałe wygojenie śluzówki jelita obserwowano u 33,0% chorych w porównaniu z 6,6% chorych z grupy placebo. Również w tym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania trwałego wygojenia śluzówki jelita było IS wyższe w czasie terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 5,03 (95% CI: 2,87; 8,81), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$. Wyniki oceny lokalnej potwierdziły powyższe wnioskowanie, RB = 3,94 (95% CI: 2,66; 5,83), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$.

Odpowiedź kliniczna

Tabela 57. Odpowiedź kliniczna; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
analiza podstawowa (ocena centralna) odpowiedź kliniczna w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	102 (51,5%)	197	122 (61,9%)	198	40 (20,2%)	2,55 (1,87;3,47) $p < 0,0001$	0,31 (0,22;0,40) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	3,07 (2,28; 4,13) $p < 0,0001$	0,42 (0,33; 0,51) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$
analiza dodatkowa (ocena lokalna) odpowiedź kliniczna w 52 tyg.											
OCTAVE Sustain (Feagan 2017b)	52 tygodnie	198	101 (51,0%)	197	121 (61,4%)	198	41 (20,7%)	2,46 (1,82;3,34) $p < 0,0001$	0,30 (0,21;0,39) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	2,97 (2,21; 3,98) $p < 0,0001$	0,41 (0,32; 0,50) NNT = 3 (3; 4) $p < 0,0001$
analiza dodatkowa (ocena centralna) odpowiedź kliniczna w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	126 (63,6%)	197	139 (70,6%)	198	66 (33,3%)	1,91 (1,53;2,39) $p < 0,0001$	0,30 (0,21;0,40) NNT = 4 (3; 5)	2,12 (1,70;2,63) $p < 0,0001$	0,37 (0,28; 0,46) NNT = 3 (3; 4)
analiza dodatkowa (ocena lokalna) odpowiedź kliniczna w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	129 (65,2%)	197	140 (71,1%)	198	70 (35,4%)	1,84 (1,49;2,28) $p < 0,0001$	0,30 (0,20;0,39) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	2,01 (1,63;2,48) $p < 0,0001$	0,36 (0,27;0,45) NNT = 3 (3; 4) $p < 0,0001$

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ramach oceny centralnej odpowiedź kliniczną w 24 tygodniu obserwacji odnotowano u 63,6% chorych z grupy TOF 5 mg BID i 33,3% pacjentów z grupy PBO BID, a odnotowane różnice między grupami były IS, RB = 1,91 (95% CI: 1,53; 2,39), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie dla 24-tygodniowego okresu obserwacji nie zmieniły wnioskowania, RB = 1,84 (95% CI: 1,49; 2,28), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

W dłuższym okresie obserwacji odpowiedź kliniczną w ocenie centralnej odnotowano u 51,5% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID oraz 20,2% chorych z grupy PBO BID (w ocenie lokalnej odpowiednio 51,0% vs 20,7%). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej było ponad 2-krotnie wyższe w trakcie terapii tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w ocenie centralnej: RB = 2,55 (95% CI: 1,87; 3,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$, jak i lokalnej: RB = 2,46 (95% CI: 1,82; 3,34), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 24-tygodniowym okresie obserwacji odpowiedź kliniczną ocenianą centralnie odnotowano u znamiennego wyższego odsetka pacjentów leczonych tofacytynibem w wyższej z dawek w porównaniu do placebo, RB = 2,12 (95% CI: 1,70; 2,63), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$, co potwierdziły również wyniki analizy prowadzonej lokalnie: RB = 2,01 (95% CI: 1,63; 2,48), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$. Analiza prowadzona centralnie w 52 tygodniu obserwacji wskazuje na utrzymywanie się efektu terapeutycznego związanego z zastosowaniem TOF 10 mg BID – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej było 3-krotnie wyższe niż w grupie placebo,

RB = 3,07 (95% CI: 2,28; 4,13), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0001$. Wyniki oceny lokalnej nie wpływają na wnioskowanie, RB = 2,97 (95% CI: 2,21; 3,98), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$.

➤ **Trwała odpowiedź kliniczna**

Tabela 58. Odpowiedź kliniczna; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
analiza podstawowa (ocena centralna)											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	97 (49,0%)	197	117 (59,4%)	198	38 (19,2%)	2,55 (1,86;3,51) $p < 0,0001$	0,30 (0,21;0,39) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	3,09 (2,27;4,21) $p < 0,0001$	0,40 (0,31;0,49) NNT = 3 (3; 4) $p < 0,0001$
analiza dodatkowa (ocena lokalna)											
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	97 (49,0%)	197	118 (59,9%)	198	39 (19,7%)	2,49 (1,81;3,41) $p < 0,0001$	0,29 (0,20; 0,38) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	3,04 (2,24;4,12) $p < 0,0001$	0,40 (0,31; 0,49) NNT = 3 (3; 4) $p < 0,0001$

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Trwałą odpowiedź kliniczną uzyskiwał IS wyższy odsetek chorych stosujących tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w ocenie centralnej, jak i lokalnej, odpowiednio RB = 2,55 (95% CI: 1,86; 3,51), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$ i RB = 2,49 (95% CI: 1,81; 3,41), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu odnotowane IS zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej w porównaniu do placebo w ocenie centralnej: RB = 3,09 (95% CI: 2,27; 4,21), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$, jak i lokalnej, RB = 3,04 (95% CI: 2,24; 4,12), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$.

Zmiana wyniku całkowitego wg skali Mayo

Tabela 59. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego wg skali Mayo; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI), p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
zmiana wyniku całkowitego wg skali Mayo w 24 tyg.									
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodni	198	0,3 (4,22)	197	0,0 (4,21)	198	2,9 (4,22)	-2,6 (-3,2;1,9), $p < 0,001$ -2,60 (-3,43;-1,77) $p < 0,0001$	-2,8 (-3,5;2,2), $p < 0,001$ -2,90 (-3,73;-2,07) $p < 0,0001$
OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)	52 tygodni	179	0,3 (4,01)	186	0,0 (4,09)	181	2,9 (4,04)	-2,6 (-3,2; -1,9), $p < 0,0001$ -2,60 (-3,43; -1,77)*, $p < 0,0001$ *	-2,8 (-3,5;-2,2), $p < 0,0001$ -2,90 (3,73;-2,07), $p < 0,0001$
zmiana wyniku całkowitego wg skali Mayo w 52 tyg.									
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodni	198	0,4 (4,22)	197	-0,4 (4,21)	198	2,9 (5,63)	-2,6 (-3,4; -1,7), $p < 0,001$ -2,50 (-3,48; -1,52) $p < 0,0001$	-3,3 (-4,1;2,5), $p < 0,001$ -3,30 (-4,28;-2,32) $p < 0,0001$
OCTAVE Sustain	52 tygodni	129	0,4 (3,41)	137	-0,4 (3,51)	68	2,9 (3,30)	-2,6 (-3,4; -1,7), $p < 0,0001$	-3,3 (-4,1;2,5), $p < 0,0001$

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO	TOF 10 mg BID vs PBO
								MD (95% CI), p	MD (95% CI), p
(Pfizer 2017)								-2,50 (-3,48; -1,52), p < 0,0001*	-3,30 (-4,28; -2,32), p < 0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku całkowitego w skali Mayo w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w 24 tygodniu: MD = -2,60 (95% CI: -3,43; -1,77), p < 0,0001, jak i 52 tygodniu badania: MD = -2,50 (95% CI: -3,48; -1,52), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek odnotowano IS różnice w średniej zmianie wyniku całkowitego wg skali Mayo, wskazujące na korzyść kliniczną zastosowania TOF 10 mg BID vs PBO BID, w 24-tygodniowym okresie obserwacji: MD = -2,90 (95% CI: -3,73; -2,07), p < 0,0001 oraz w 52-tygodniowym okresie obserwacji, MD = -3,30 (95% CI: -4,28; -2,32), p < 0,0001.

➤ Zmiana wyniku częściowego wg skali Mayo

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku częściowego skali Mayo w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, w 8, 16, 24, 32 i 52 tygodniu trwania próby OCTAVE Sustain. W opinii autorów publikacji Sandborn 2017 różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia, p < 0,001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek istotne statystycznie różnice średnich zmian wyniku częściowego skali Mayo odnotowano we wszystkich punktach czasowych, z wyjątkiem 4 tygodnia terapii (ocena na podstawie obliczeń własnych; w opinii autorów publikacji Sandborn 2017 różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia z uwzględnieniem czynników dopasowania, p < 0,001). Należy zauważyć, że w publikacji Sandborn 2017 analizę zmian wyniku częściowego wg skali Mayo przeprowadzono za pomocą modelu LME (z ang. linear mixed-effects) z czynnikiem stratyfikacji w postaci leczenia przypisanego w fazie leczenia indukującego, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Biomarkery

➤ CRP

Tabela 60. Wynik oceny zmian stężenia CRP; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI), p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodni	24 tyg.	198	1,2 (14,37)	197	-0,5 (12,37)	198	2,2 (15,56)	-1,00 (-3,95; 1,95) p = 0,5064	-2,70 (-5,47; 0,07) p = 0,0562
		52 tyg.	198	1,1 (13,41)	197	-0,6 (13,62)	198	2,0 (15,93)	-0,90 (-3,80; 2,00) p = 0,5430	-2,60 (-5,52; 0,32) p = 0,0812

Różnice zmian wyniku stężenia CRP pomiędzy grupami TOF 5 mg BID vs PBO BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID nie były IS.

Jakość życia – IBDQ

➤ Zmiana wyniku całkowitego

Tabela 61. Wynik oceny zmian stężenia CRP; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI), p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tygodni	8 tyg.	196	1,00 (78,14)	193	2,70 (80,27)	196	-20,00 (80,89)	p < 0,0001 21,00 (5,25;36,75) p = 0,0090	p < 0,0001 22,70 (6,68;38,72) p = 0,0055
		16 tyg.	170	-0,60 (76,73)	170	2,40 (75,34)	128	-28,60 (71,32)	p < 0,0001 28,00 (11,10;44,90) p = 0,0012	p < 0,0001 31,00 (14,24;47,76) p = 0,0003
		24 tyg.	148	-1,00 (74,27)	156	3,80 (96,71)	97	-30,80 (63,81)	p < 0,0001 29,80 (12,35;47,25) p = 0,0008	p < 0,0001 34,60 (14,81; 54,39) p = 0,0006
		32 tyg.	126	1,50 (68,53)	145	2,10 (73,80)	75	-30,00 (79,49)	p < 0,0001 31,50 (9,89;53,11) p = 0,0043	p < 0,0001 32,10 (10,47;53,73) p = 0,0036
		40 tyg.	119	0,90 (66,59)	138	1,60 (67,82)	61	-26,90 (12,37)	p < 0,0001 27,80 (15,44;40,16) p < 0,0001	p < 0,0001 28,50 (16,77;40,23) p < 0,0001
		52 tyg.	112	3,70 (66,45)	127	4,80 (69,06)	54	-26,50 (55,33)	p < 0,0001 30,20 (10,98;49,42) p = 0,0021	p < 0,0001 31,30 (12,27;50,33) p = 0,0013

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, w 8, 16, 24, 32, 40 i 52 tygodniu trwania próby OCTAVE Sustain. W opinii autorów publikacji Panés 2018 różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia, p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu, 10 mg 2 × dziennie, odnotowano znamienne różnice względem placebo w wyniku całkowitym kwestionariusza IBDQ w 8, 16, 24, 32, 40 i 52 tygodniu trwania próby OCTAVE Sustain. W opinii autorów publikacji Panés 2018 różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia, p < 0,0001.

➤ Zmiana wyniku całkowitego – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza IBDQ po zastosowaniu TOF 5 mg BID vs PBO lub TOF 10 mg BID vs PBO w leczeniu podtrzymującym odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

➤ Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ

Tabela 62. Wynik oceny zmian stężenia CRP; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI), p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
funkcjonowanie jelit										
OCTAVE Sustain	52 tygodni	8 tyg.	198	-0,10 (14,07)	197	0,00 (14,04)	198	-7,90 (14,07)	p < 0,0001	p < 0,0001

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI), p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
<i>(Sandborn 2017)</i>									7,80 (5,03;10,57) p < 0,0001	7,90 (5,13;10,67) p < 0,0001
		24 tyg.	198	-1,80 (14,07)	197	0,50 (14,04)	198	-10,90 (15,48)	p < 0,0001 9,10 (6,19;12,01) p < 0,0001	p < 0,0001 11,40 (8,49;14,31) p < 0,0001
		52 tyg.	198	-0,30 (15,48)	197	0,80 (15,44)	198	-9,40 (18,29)	p < 0,0001 9,10 (5,76;12,44) p < 0,0001	p < 0,0001 10,20 (6,86;13,54) p < 0,0001
ogólne samopoczucie										
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodni	8 tyg.	198	-0,20 (5,63)	197	-0,10 (5,61)	198	-3,00 (5,63)	p < 0,0001 2,80 (1,69;3,91) p < 0,0001	p < 0,0001 2,90 (1,79;4,01) p < 0,0001
		24 tyg.	198	0,00 (7,04)	197	0,40 (7,02)	198	-4,00 (7,04)	p < 0,0001 4,00 (2,61;5,39) p < 0,0001	p < 0,0001 4,40 (3,01;5,79) p < 0,0001
		52 tyg.	198	0,90 (7,04)	197	0,60 (7,02)	198	-3,40 (8,44)	p < 0,0001 4,30 (2,77;5,83) p < 0,0001	p < 0,0001 4,00 (2,47;5,53) p < 0,0001
funkcjonowanie emocjonalne										
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodni	8 tyg.	198	0,30 (14,07)	197	1,60 (14,04)	198	-6,20 (14,07)	p < 0,0001 6,50 (3,73;9,27) p < 0,0001	p < 0,0001 7,80 (5,03;10,57) p < 0,0001
		24 tyg.	198	0,40 (15,48)	197	1,90 (15,44)	198	-10,40 (16,89)	p < 0,0001 10,80 (7,61;13,99) p < 0,0001	p < 0,0001 12,30 (9,11;15,49) p < 0,0001
		52 tyg.	198	2,10 (16,89)	197	2,20 (15,44)	198	-8,90 (19,70)	p < 0,0001 11,00 (7,39;14,61) p < 0,0001	p < 0,0001 11,10 (7,61;14,59) p < 0,0001
sytuacja społeczna										
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodni	8 tyg.	198	0,90 (7,04)	197	0,90 (7,02)	198	-3,10 (7,04)	p < 0,0001 4,00 (2,61;5,39) p < 0,0001	p < 0,0001 4,00 (2,61;5,39) p < 0,0001
		24 tyg.	198	0,50 (8,44)	197	1,00 (8,42)	198	-4,90 (8,44)	p < 0,0001 5,40 (3,74;7,06) p < 0,0001	p < 0,0001 5,90 (4,24;7,56) p < 0,0001
		52 tyg.	198	1,10 (8,44)	197	1,30 (8,42)	198	-4,10 (9,85)	p < 0,0001 5,20 (3,39;7,01) p < 0,0001	p < 0,0001 5,40 (3,59;7,21) p < 0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano IS większą poprawę wyniku poszczególnych domen kwestionariusza w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek odnotowano że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ jest IS wyższa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej.

➤ **Remisja IBDQ**

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji IBDQ w próbie OCTAVE Sustain było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 2,02 (95% CI: 1,57; 2,60), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla 24 tygodnia obserwacji i RB = 2,38 (95% CI: 1,74; 3,25), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla 52 tygodnia obserwacji.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu obserwowano znamienne zwiększenie częstości osiągania remisji IBDQ w porównaniu do placebo, w 24 tygodniu: RB = 2,19 (95% CI: 1,71; 2,80), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001 i 52 tygodniu: RB = 2,84 (95% CI: 2,10; 3,84), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 trwania próby OCTAVE Sustain.

➤ **Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie**

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – remisję IBDQ w leczeniu podtrzymującym odnotowano u znamienne wyższego odsetka pacjentów leczonych TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID w porównaniu do placebo, niezależnie od wcześniej otrzymanego leczenia.

➤ **Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ**

Tabela 63. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)	RD (95% CI)	RB (95% CI)	RD (95% CI)
klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	127 (64,1%)	197	142 (72,1%)	198	76 (38,4%)	1,67 (1,36;2,05) p < 0,0001	0,26 (0,16;0,35) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	1,88 (1,54;2,29) p < 0,0001	0,34 (0,24;0,43) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001
klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ w 24 tyg.											
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	102 (51,5%)	197	117 (59,4%)	198	43 (21,7%)	2,37 (1,76;3,19) p < 0,0001	0,30 (0,21; 0,39) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	2,73 (2,05;3,65) p < 0,0001	0,38 (0,29; 0,47) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ w próbie OCTAVE Sustain odnotowano u IS wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 5 mg BID w porównaniu do PBO BID w 24 tygodniu obserwacji (RB = 1,67 [95% CI: 1,36; 2,05], NNT = 4 [95% CI: 3; 7], p < 0,0001) oraz w 52 tygodniu obserwacji (RB = 2,37 [95% CI: 1,76; 3,19], NNT = 4 [95% CI: 3; 5], p < 0,0001).

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, dla 24-tygodnia obserwacji: RB = 1,88 (95% CI: 1,54; 2,29), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001 oraz 52-tygodnia obserwacji: RB = 2,73 (95% CI: 2,05; 3,65), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001.

➤ **Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie**

Analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymane leczenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – IS bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo odnotowano we wszystkich podgrupach.

SF-36 v2➤ **Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2****Tabela 64. Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain**

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI), p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
PCS										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tygodni	24 tyg.	189	-0,3 (-19,27)	187	0,4 (18,99)	180	-5,0 (-19,42)	p < 0,0001 4,70 (0,75;8,65) p = 0,0197	p < 0,0001 5,40 (1,47;9,33) p = 0,0071
		52 tyg.	129	0,0 (-19,01)	141	0,3 (16,49)	71	-5,2 (-15,62)	p < 0,0001 5,20 (0,30;10,10) p = 0,0373	p < 0,0001 5,50 (0,96;10,04) p = 0,0176
MCS										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tygodni	24 tyg.	189	-1,1 (24,20)	187	-0,4 (24,41)	180	-7,3 (-24,27)	p < 0,0001 6,20 (1,25;11,15) p = 0,0140	p < 0,0001 6,90 (1,92;11,88) p = 0,0066
		52 tyg.	129	-1,0 (22,53)	141	0,1 (23,85)	71	-6,7 (-20,20)	p < 0,0001 5,70 (-0,40;11,80) p = 0,0669	p < 0,0001 6,80 (0,67;12,93) p = 0,0297

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Średnia poprawa wyników skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 osiągniętych przez chorych w trakcie leczenia podtrzymującego była IS wyższa dla grup stosujących tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, w 24 tygodniu obserwacji: MD = 4,70 (95% CI: 0,75; 8,65), p = 0,0197 oraz w 52 tygodniu: MD = 5,20 (95% CI: 0,30; 10,10), p = 0,0373.

Znamienną poprawę średniego wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO odnotowano w 24 tygodniu terapii: MD = 6,20 (95% CI: 1,25; 11,15), p = 0,0140.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W trakcie leczenia podtrzymującego tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie odnotowano IS poprawę wyników skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo, w 24 tygodniu obserwacji: MD = 5,40 (95% CI: 1,47; 9,33), p = 0,0071 oraz w 52 tygodniu: MD = 5,50 (95% CI: 0,96; 10,04), p = 0,0176.

Podobnie, analiza średnich zmian wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 wykazała IS różnice pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID, zarówno w 24 tygodniu (MD = 6,90 [95% CI: 1,92; 11,88], p = 0,0066), jak i 52 tygodniu obserwacji (6,80 [95% CI: 0,67; 12,93], p = 0,0297).

➤ **Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie**

Dodatkowa analiza prowadzona w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej – zastosowanie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie lub 10 mg 2 × dziennie wiązało się ze znamienną poprawą jakości życia chorych ocenianej w ramach skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo. Wyjątek stanowiła podgrupa pacjentów stosujących wyjściowo GKS, w przypadku których odnotowane różnice średniej zmiany wyniku dla skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO nie były IS.

➤ Zmiana wyniku domen SF-36 v2

Tabela 65. Zmiana wyniku domen SF-36 v2; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI), p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
funkcjonowanie fizyczne										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-0,5 (9,85)	197	0,5 (9,82)	198	-4,4 (9,85)	p < 0,0001 3,90 (1,96;5,84) p < 0,0001	p < 0,0001 4,90 (2,96;6,84) p < 0,0001
		52 tyg.	198	-0,7 (9,85)	197	0,5 (9,82)	198	-4,3 (11,26)	p < 0,01 3,60 (1,52;5,68) p = 0,0007	p < 0,0001 4,80 (2,72;6,88) p < 0,0001
wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-0,5 (11,26)	197	0,2 (11,23)	198	-6,5 (11,26)	p < 0,0001 6,00 (3,78;8,22) p < 0,0001	p < 0,0001 6,70 (4,48;8,92) p < 0,0001
		52 tyg.	198	0,1 (12,66)	197	0,2 (12,63)	198	-6,5 (15,48)	p < 0,0001 6,60 (3,81;9,39) p < 0,0001	p < 0,0001 6,70 (3,91;9,49) p < 0,0001
ból										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-1,6 (12,66)	197	-0,7 (12,63)	198	-7,6 (12,66)	p < 0,0001 6,00 (3,51;8,49) p < 0,0001	p < 0,0001 6,90 (4,41;9,39) p < 0,0001
		52 tyg.	198	-0,8 (14,07)	197	-0,2 (12,63)	198	-6,9 (16,89)	p < 0,0001 6,10 (3,04;9,16) p < 0,0001	p < 0,0001 6,70 (3,76;9,64) p < 0,0001
ogólne postrzeżenie zdrowia										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	0,7 (9,85)	197	0,4 (9,82)	198	-4,8 (9,85)	p < 0,0001 5,50 (3,56;7,44) p < 0,0001	p < 0,0001 5,20 (3,26;7,14) p < 0,0001
		52 tyg.	198	1,5 (11,26)	197	1,3 (9,82)	198	-3,7 (12,66)	p < 0,0001 5,20 (2,84;7,56) p < 0,0001	p < 0,0001 5,00 (2,77;7,23) p < 0,0001
witalność										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-1,3 (12,66)	197	-0,3 (12,63)	198	-7,6 (12,66)	p < 0,0001 6,30 (3,81;8,79) p < 0,0001	p < 0,0001 7,30 (4,81;9,79) p < 0,0001
		52 tyg.	198	-1,0 (14,07)	197	-0,7 (14,04)	198	-6,2 (16,89)	5,20 (2,14;8,26) p = 0,0009 p < 0,01	5,50 (2,44;8,56) p = 0,0004 p < 0,0001
funkcjonowanie społeczne										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	0 (12,66)	197	0,5 (12,63)	198	-7,4 (12,66)	p < 0,0001 7,40 (4,91;9,89) p < 0,0001	p < 0,0001 7,90 (5,41;10,39) p < 0,0001
		52 tyg.	198	-0,9 (14,07)	197	0,7 (14,04)	198	-7,4 (16,89)	p < 0,0001 6,50 (3,44;9,56) p < 0,0001	p < 0,0001 8,10 (5,04;11,16) p < 0,0001

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI), p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-0,4 (12,66)	197	-0,3 (12,63)	198	-6,1 (12,66)	p < 0,0001 5,70 (3,21;8,19) p < 0,0001	p < 0,0001 5,80 (3,31;8,29) p < 0,0001
		52 tyg.	198	0,1 (14,07)	197	0,0 (14,04)	198	-5,6 (16,89)	p < 0,0001 5,70 (2,64;8,76) p = 0,0003	p < 0,0001 5,60 (2,54;8,66) p = 0,0003
zdrowie psychiczne										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-1,9 (11,26)	197	-0,6 (11,23)	198	-7,7 (11,26)	p < 0,0001 5,80 (3,58;8,02) p < 0,0001	p < 0,0001 7,10 (4,88;9,32) p < 0,0001
		52 tyg.	198	-1,2 (12,66)	197	0,5 (12,63)	198	-6,3 (15,48)	p < 0,01 5,10 (2,31;7,89) p = 0,0003	p < 0,0001 6,80 (4,01;9,59) p < 0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2 w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek odnotowano że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 v2 jest znamienne wyższa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tofacytynib versus leki biologiczne – porównanie pośrednie (leczenie indukujące)

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▼ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

▼ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

▼ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

▼ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

▶ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

▶ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

▶ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

➤ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

➤ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

➤ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

➤ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

▶ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

▶ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

▶ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▼ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

▼ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

▼ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

▼ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie TOF 10 mg BID vs PLC BID (Leczenie indukujące)

Zdarzenia niepożądane

➤ Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Tabela 97. Jakiegokolwiek AEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012 oraz badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Sandborn 2012	12 tygodni	33	14 (42,4%)	48	23 (47,9%)	0,89 (0,54; 1,45) p = 0,6297	-0,05 (-0,27; 0,17) p = 0,6246
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	269 (56,5%)	122	73 (59,8%)	0,94 (0,80; 1,11) p = 0,4982	-0,03 (-0,13; 0,06) p = 0,5051
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	232 (54,1%)	112	59 (52,7%)	1,03 (0,84; 1,25) p = 0,7930	0,01 (-0,09; 0,12) p = 0,7914
Sandborn 2018	-	938	515 (54,9%)	282	155 (55,0%)	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9857	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9857

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia indukującego występowały ze zbliżoną częstością w grupie TOF 10 mg BID oraz PBO BID we wszystkich włączonych próbach. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia indukującego nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami interwencji i kontroli, RR = 0,97 (95%CI: 0,86; 1,10), p = 0,6659.

W badaniu Sandborn 2018 zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupach TOF 10 mg BID vs PBO BID, 54,9% vs 55,0%, a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,00 (95% CI: 0,89; 1,13), p = 0,9857.

➤ Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Tabela 98. AEs prowadzące do przerwania leczenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012 oraz badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Sandborn 2012	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	4 (8,3%)	0,36 (0,04; 3,11) p = 0,3555	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2871
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	18 (3,8%)	122	2 (1,6%)	2,31 (0,54; 9,81) p = 0,2577	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1380
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	17 (4,0%)	112	8 (7,1%)	0,55 (0,25; 1,25) p = 0,1561	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2230

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Sandborn 2018	-	938	36 (3,8%)	282	14 (5,0%)	0,77 (0,42; 1,41) p = 0,4027	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4332

W próbach Sandborn 2012 oraz OCTAVE Induction 1 zdarzenia niepożądane prowadzące do leczenia występowały częściej u pacjentów z grupy kontroli w porównaniu do interwencji, odpowiednio 8,3% vs 3,0% oraz 7,1% vs 4,0%, podczas gdy w próbie OCTAVE Induction 2 obserwowano odwrotny trend, odpowiednio 1,6% vs 3,8% dla grup PBO BID i TOF 10 mg BID. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami, RR = 0,81 (95%CI: 0,42; 1,56), p = 0,5346.

W badaniu Sandborn 2018 częstość przerwania leczenia z powodu występujących AEs była zbliżona w grupach interwencji i kontroli, a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były IS, RR = 0,77 (95%CI: 0,42; 1,41), p = 0,4027.

➤ **Zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami**

Tabela 99. AEs spowodowane zakażeniami; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Sandborn 2012	12 tygodni	33	9 (27,3%)	48	7 (14,6%)	1,87 (0,77; 4,52) p = 0,1645	0,13 (-0,05; 0,31) p = 0,1713

Zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami odnotowano u 27,3% pacjentów z grupy TOF 10 mg BID oraz u 14,6% pacjentów z grupy PBO BID, a odnotowane różnice między grupami nie były IS: RR = 1,87 (95%CI: 0,77; 4,52), p = 0,1645.

➤ **Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 5% pacjentów leczonych tofacytynibem**

Tabela 100. AEs występujące u ≥ 5% leczonych tofacytynibem; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Pogorszenie WZJG	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	9 (18,8%)	0,32 (0,07; 1,40) p = 0,1312	-0,13 (-0,26; 0,01) p = 0,0698
Ból stawów	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973
Ból w kończynach	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973
Ból głowy	12 tygodni	33	3 (9,1%)	48	2 (4,2%)	2,18 (0,39; 12,35) p = 0,3777	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3939

Zdarzeniami niepożądanymi występującymi u ≥ 5% pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie były pogorszenie WZJG (występujące ponad dwukrotnie rzadziej w grupie ocenianej interwencji) oraz dolegliwości bólowe (występujące u 2-3 pacjentów): ból stawów, ból w kończynach, ból głowy. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych nie różniło się IS pomiędzy grupami interwencji vs kontroli.

Tabela 101. Najczęstsze AEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2018

Badanie	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
ból głowy	938	73 (7,8%)	282	19 (6,7%)	1,16 (0,71; 1,88) p = 0,5617	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5459
zapalenie nosa i gardła	938	56 (6,0%)	282	14 (5,0%)	1,20 (0,68; 2,13) p = 0,5262	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5046

Najczęstszymi AEs występującymi w trakcie leczenia indukującego były ból głowy oraz zapalenia nosa i gardła. Zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością w ramionach interwencji i kontroli, odpowiednio 7,8% vs 6,7% oraz 6,0% vs 5,0%. Odnotowane różnice między grupami nie były IS.

➤ **Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania**

Tabela 102. AEs specjalnego zainteresowania; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			model, p, I ²	RR (95% CI)
Perforacja jelit									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03;18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	fixed; p = 0,3446, I ² = 0,0%	0,26 (0,04;1,84) p = 0,1776
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (0,03; 0,01) p = 0,4123		
Nieczerniakowy rak skóry									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03;18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	fixed; p = 0,9934, I ² = 0,0%	0,78 (0,08;7,47) p = 0,8301
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03;19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340		
Zdarzenia sercowo naczyniowe									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	2 (0,4%)	122	0 (0,0%)	1,29 (0,06;26,68) p = 0,8694	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5257	fixed; p = 0,9931, I ² = 0,0%	1,30 (0,15;11,09) p = 0,8094
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	2 (0,5%)	112	0 (0,0%)	1,31 (0,06;27,18) p = 0,8598	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5197		

Różnice ryzyka wystąpienia wymienionych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania pomiędzy grupami TOF 10 mg BID i PBO BID nie przekroczyły zakładanego progu istotności statystycznej, zarówno w pojedynczych badaniach jak i przeprowadzonej metaanalizie.

➤ **Zdarzenia niepożądane związane z nowotworzeniem**

Tabela 103. AEs związane z nowotworzeniem; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Gruzołak łagodny							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	1 (0,8%)	0,26 (0,02; 4,07) p = 0,3345	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4695
Rak płaskonabłonkowy							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
Rak podstawnokomórkowy							

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340
Gruczołak okrężnicy							
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340
Nowotwory okrężnicy							
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123
Gruczołak przewodu pokarmowego							
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340

Prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych w ramionach TOF 10 mg BID vs PBO BID nie różniło się IS.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 104. SAEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012 oraz badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 oraz Sandborn 2018

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			model, p, I2	RR (95% CI)
Sandborn 2012	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	4 (8,3%)	0,73 (0,14; 3,74) p = 0,7033	-0,02 (0,14; 0,09) p = 0,6931	fixed; p = 0,7655, I2 = 0,0%	0,64 (0,36; 1,13) p = 0,1256
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	16 (3,4%)	122	5 (4,1%)	0,82 (0,31; 2,19) p = 0,6930	-0,01 (0,05; 0,03) p = 0,7091		
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	18 (4,2%)	112	9 (8,0%)	0,52 (0,24; 1,13) p = 0,0993	-0,04 (0,09; 0,02) p = 0,1619		
Sandborn 2018	-	938	36 (3,8%)	282	18 (6,4%)	0,60 (0,35; 1,04) p = 0,0698	-0,03 (0,06; 0,01) p = 0,1084	-	-

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w ramionach interwencji i komparatora we włączonych do analizy badaniach. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami, RR = 0,64 (95%CI: 0,36; 1,13), p = 0,1256.

Autorzy publikacji Sandborn 2018 przedstawili również dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramach prób Sandborn 2012 oraz OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID w ryzyku względnym wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 0,60 (95%CI: 0,35; 1,04), p = 0,0698. Najczęściej występującym SAEs było pogorszenie WZJG.

➤ Ciężkie zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami

Tabela 105. SAEs spowodowane zakażeniami; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2012

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Sandborn 2012	12 tygodni	33	21 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973

Ciężkie zdarzenia niepożądane wywołane zakażeniami wystąpiły u dwóch pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie. Były to odpowiednio ropień pooperacyjny oraz ropień odbytu. Różnice pomiędzy grupami dla prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego nie były IS, RR = 7,21 (95%CI: 0,36; 145,41), p = 0,1977.

Zakażenia

Tabela 106. Zakażenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			model, p, I2	RR (95% CI)
Jakiegokolwiek zakażenia									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	111 (23,3%)	122	19 (15,6%)	1,50 (0,96;2,33) p = 0,0748	0,08 (0,00;0,15) p = 0,0422	fixed; p = 0,5042, I2 = 0,0%	1,36 (0,98;1,88) p = 0,0671
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	78 (18,2%)	112	17 (15,2%)	1,20 (0,74;1,94) p = 0,4625	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4375		
Ciężkie zakażenia									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	6 (1,3%)	122	0 (0,0%)	3,35 (0,19;59,10) p = 0,4087	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1068	fixed; p = 0,4978, I2 = 0,0%	2,07 (0,26;16,52) p = 0,4913
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03;19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340		
Zakażenia H. zoster									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	3 (0,6%)	122	1 (0,8%)	0,77 (0,08; 7,33) p = 0,8193	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8321	fixed; p = 0,7802, I2 = 0,0%	0,95 (0,16;5,74) p = 0,9558
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	2 (0,5%)	112	0 (0,0%)	1,31 (0,06;27,18) p = 0,8598	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5197		
Zakażenia oportunistyczne									
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03;19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2 (Winthrop 2018a)	8 tygodni	938	3 (0,3%)	282	0 (0%)	2,11 (0,11;40,72) p = 0,6211	0,00 (0,00;0,01) p = 0,3163		

W badaniach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 częstość występowania zakażeń była wyższa w grupie TOF 10 mg BID (odpowiednio 23,3% i 18,2%) w porównaniu do grupy PBO BID (15,6% i 15,2%). W wyniku przeprowadzonej metaanalizy (wykorzystano model fixed, p = 0,5042) potwierdzono, że odnotowane pomiędzy grupami różnice nie były IS, RR = 1,36 (95%CI: 0,98; 1,88), p = 0,0671.

Ciężkie zakażenia odnotowano wyłącznie wśród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie, odpowiednio u 6 (1,3%) chorych w próbie OCTAVE Induction 1 oraz u 1 (0,2%) pacjenta w próbie OCTAVE Induction 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkiego zakażenia (przeprowadzono z zastosowaniem modelu fixed, p = 0,4978) wykazała brak IS różnic między grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID dla ocenianego punktu końcowego, RR = 2,07 (95% CI: 0,26; 16,52), p = 0,4913.

Zakażenia spowodowane Herpes zoster obserwowano u 3 (0,6%) pacjentów próbie OCTAVE Induction 1 oraz u 2 (0,5%) pacjentów w próbie OCTAVE Induction 2 leczonych TOF 10 mg BID oraz u 1 (0,8%) chorego z próby OCTAVE Induction 1 przyjmującego PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były IS, RR = 0,95 (95% CI: 0,16; 5,74), p = 0,9558.

W trakcie leczenia indukującego tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie stwierdzono jeden przypadek cytomegalowirusowego zapalenie jelita grubego u jednego pacjenta z próby OCTAVE Induction 2, który spełnił kryteria zakażenia oportunistycznego. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym Winthrop 2018a podano informacje na temat częstości zakażeń oportunistycznych dla obu analizowanych prób łącznie – na podstawie danych można stwierdzić, że różnie między grupami nie były IS.

➤ **Ciężkie zakażenia**

Tabela 107. Ciężkie zakażenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Ropień odbytu							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03;18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
Zapalenie tkanki łącznej							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03;18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
Zakażenie Clostridium difficile							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03;18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
Infekcja gorączkowa							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03;18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
Zapalenie ucha zewnętrznego							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03;18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
Zapalenie płuc							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03;18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
Czyrak							
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03;19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340

Ciężkie zakażenia odnotowano wyłącznie wśród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie, odpowiednio u 6 (1,3%) chorych w próbie OCTAVE Induction 1 oraz u 1 (0,2%) pacjenta w próbie OCTAVE Induction 2. Zakażenia te obejmowały: ropień odbytu, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie Clostridium difficile, infekcję gorączkową, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie płuc i czyrak.

Porównanie bezpośrednio TOF 10 mg BID vs PLC BID (Leczenie podtrzymujące)**Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych**

Tabela 108. Ogólne kategorie AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Jakiegokolwiek	143 (72,2%)	156 (79,6%)	149 (75,3%)	0,96 (0,85;1,08) p = 0,4935	-0,03 (-0,12;0,06) p = 0,4930	1,06 (0,95;1,18) p = 0,3035	0,04 (-0,04;0,13) p = 0,3022
Ciężkie	10 (5,1%)	11 (5,6%)	13 (6,6%)	0,77 (0,35;1,71) p = 0,5206	-0,02 (-0,06;0,03) p = 0,5190	0,85 (0,39;1,86) p = 0,6927	-0,01 (-0,06;0,04) p = 0,6922
Prowadzące do przerwania leczenia	18 (9,1%)	19 (9,7%)	37 (18,7%)	0,49 (0,29;0,82) p = 0,0074	-0,10 (-0,16; -0,03) NNT = 11 (7; 36) p = 0,0053	0,52 (0,31; 0,87) p = 0,0128	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 12 (7; 47) p = 0,0099

Nie stwierdzono, aby częstość jakiegokolwiek oraz ciężkich AEs różniła się zarówno między mniejszą, jak i większą dawką tofacytynibu w ramach leczenia podtrzymującego, a placebo. Natomiast ryzyko przerwania terapii z powodu AEs dla obu analizowanych dawek tofacytynibu była IS, o około połowę mniejsze niż w grupie placebo: RR = 0,49 (95%CI: 0,29; 0,82), NNT = 11 (95%CI: 7; 36) p = 0,0074 dla TOF 5 mg BID i RR = 0,52 (95%CI: 0,31; 0,87), NNT = 12 (95%CI: 7; 47), p = 0,0128 dla TOF 10 mg.

Najczęstsze AEs

Tabela 109. Najczęstsze AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Pogorszenie WZJG	36 (18,2%)	29 (14,8%)	71 (35,9%)	0,51 (0,36;0,72) p = 0,0001	-0,18 (-0,26; -0,09) NNT = 6 (4;11) p < 0,0001	0,41 (0,28;0,61) p < 0,0001	-0,21 (-0,29; -0,13) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Zapalenie nosa i gardła	19 (9,6%)	27 (13,8%)	11 (5,6%)	1,73 (0,84;3,53) p = 0,1346	0,04 (-0,01;0,09) p = 0,1276	2,48 (1,27;4,86) p = 0,0081	0,08 (0,02;0,14) NNH = 13 (8;42) p = 0,0053
Ból stawów	17 (8,6%)	17 (8,7%)	19 (9,6%)	0,89 (0,48;1,67) p = 0,7268	-0,01 (-0,07;0,05) p = 0,7266	0,90 (0,48;1,69) p = 0,7508	-0,01 (-0,07;0,05) p = 0,7506
Ból głowy	17 (8,6%)	6 (3,1%)	12 (6,1%)	1,42 (0,69;2,89) p = 0,3378	0,03 (-0,03;0,08) p = 0,3342	0,51 (0,19;1,32) p = 0,1631	-0,03 (-0,07;0,01) p = 0,1523

W obu analizowanych dawkach tofacytynibu wśród najczęstszych AEs u IS mniejszego odsetka chorych w porównaniu do pacjentów z grupy placebo stwierdzano pogorszenie WZJG: dla dawki 5 mg BID RR = 0,51 (95%CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95%CI: 4; 11), p = 0,0001, a dla dawki 10 mg BID RR = 0,41 (95%CI: 0,28; 0,61), NNT = 5 (95%CI: 4; 8), p < 0,0001. Z kolei ryzyko zapalenia gardła u pacjentów otrzymujących dawkę większą tofacytynibu w porównaniu do chorych otrzymujących placebo było około 2,5 razy, znamienne większe, RR = 2,48 (95%CI: 1,27; 4,86), NNT = 13 (95%CI: 8; 42), p = 0,0053. W przypadku pozostałych najczęściej występujących AEs nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami. Na poniższym wykresie zaprezentowano rezultaty IS.

Tabela 110. Najczęstsze AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2018

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
zapalenie nosa i gardła	19 (9,6%)	27 (13,8%)	11 (5,6%)	1,73 (0,84;3,53) p = 0,1346	0,04 (-0,01;0,09) p = 0,1276	2,48 (1,27;4,86) p = 0,0081	0,08 (0,02;0,14) NNH = 13 (8;42) p = 0,0053
pogorszenie WZJG	36 (18,2%)	29 (14,8%)	71 (35,9%)	0,51 (0,36;0,72) p = 0,0001	-0,18 (-0,26;-0,09) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001	0,41 (0,28;0,61) p < 0,0001	-0,21 (-0,29;0,13) NNH = 5 (4;8) p < 0,0001

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Częstość występowania zapalenia nosa i gardła w grupach TOF 5 mg BID vs PBO BID była zbliżona, 9,6% vs 5,6%, a odnotowane różnice nie były IS, RR = 1,73 (95%CI: 0,84; 3,53), p = 0,1346. IS różnice odnotowano dla ryzyka względnego wystąpienia pogorszenia WZJG dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO BID – prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego było niższe w grupie interwencji, RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNH = 6 (95% CI: 4; 11), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W przypadku wyższej z dawek tofacytynibu prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia WZJG było IS niższe w grupie interwencji niż kontroli, RR = 0,41 (95%CI: 0,28; 0,61), NNH = 5 (95%CI: 4; 8), p < 0,0001. Stosowanie TOF w dawce 10 mg 2 × dziennie w trakcie leczenia podtrzymującego IS zwiększało ryzyko względnego wystąpienia zapalenia nosa i gardła w porównaniu do PBO, RR = 2,48 (95%CI: 1,27; 4,86), NNH = 13 (95%CI: 8; 42), p = 0,0053.

Zakażenia

Tabela 111. Zakażenia; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%) IR (95% CI)			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Jakiegokolwiek zakażenia	71 (35,9%), 62,54 (48,85;78,89)	78 (39,8%), 72,82 (57,56;90,88)	48 (24,2%), 58,16 (42,88;77,12)	1,48 (1,09;2,01) p = 0,0130	0,12 (0,03;0,21) NNH = 9 (5; 38) p = 0,0110	1,64 (1,22; 2,22) p = 0,0012	0,16 (0,06; 0,25) NNH = 7 (5; 16) p = 0,0008
Ciężkie zakażenia	2 (1,0%), 1,35 (0,16;4,87)	1 (0,5%), 0,64 (0,02;3,34)	2 (1,0%), 1,94 (0,23;7,00)	1,00 (0,14;7,03) p = 1,0000	0,00 (-0,02;0,02) p = 1,0000	0,51 (0,05;5,53) p = 0,5758	0,00 (-0,02;0,01) p = 0,5674
Zakażenia H. zoster	3 (1,5%), 2,05 (0,42;6,00)	10 (5,1%), 6,64 (3,19;12,22)	1 (0,5%), 0,97 (0,02;5,42)	3,00 (0,31;28,59) p = 0,3396	0,01 (-0,01;0,03) p = 0,3142	10,10 (1,31;78,17) p = 0,0267	0,05 (0,01;0,08) NNH = 22 (13;74) p = 0,0053
Zakażenia oportunistyczne	2 (1,0%), 1,36 (0,16; 4,92)	4 (2,0%), 1,36 (0,16;4,92)	1 (0,5%), 0,97 (0,02;6,42)	2,00 (0,18;21,88) p = 0,5701	0,01 (-0,01;0,02) p = 0,5621	4,04 (0,46;35,83) p = 0,2098	0,02 (-0,01;0,04) p = 0,1736

W ramach terapii podtrzymującej zaobserwowano, że dla obu analizowanych dawek tofacytynibu ryzyko występowania jakiegokolwiek zakażeń było około 1,5 razy, znamienne większe niż w grupie placebo: RR = 1,48 (95% CI: 1,09; 2,01), NNH = 9 (95%CI: 5; 38) p = 0,0130 dla TOF 5 mg BID i RR = 1,64 (95%CI: 1,22; 2,22), NNH = 7 (95% CI: 5; 16), p = 0,0012 dla TOF 10 mg. Nie zaobserwowano przy tym różnic między aktywną interwencją niezależnie od stosowanej dawki a placebo w częstości ciężkich zakażeń oraz zakażeń oportunistycznych. W przypadku oceny zakażenia H. zoster, odnotowano istotnie większe ryzyko jego występowania u pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID w odniesieniu do placebo, RR = 10,10 (95%CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95%CI: 13; 74) p = 0,0053.

➤ Rodzaje ciężkich zakażeń

Tabela 112. Poszczególne rodzaje ciężkich zakażeń; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Biegunka bakteryjna	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02;50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01;0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12;73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01;0,02) p = 0,4747
Zapalenie uchyłków	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01;8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02;0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01;8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02;0,01) p = 0,4770
Ropień okołomigdałkowy	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12;73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01;0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02;50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01;0,01) p = 1,0000
Ropień podskórny	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01;8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02;0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01;8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02;0,01) p = 0,4770
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12;73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01;0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02;50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01;0,01) p = 1,0000

Nie stwierdzono IS różnic między grupami pod względem ryzyka występowania biegunki bakteryjnej, zapalenia uchyłków, ropnia okołomigdałkowego, ropnia podskórnego czy też zakażenia dróg moczowych. W czasie terapii podtrzymującej nie stwierdzono występowania żadnego przypadku poważnego ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zakażenia *Clostridium difficile*, infekcji gorączkowej, zapalenia ucha wewnętrznego, zapalenia płuc oraz czyraka. Szczegółowe dane zebrano w kolejnej tabeli.

AEs związane z nowotworzeniem

Tabela 113. AEs związane z nowotworzeniem; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Rak płaskonabłonkowy	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02;50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01;0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12;73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01;0,02) p = 0,4747
Rak podstawnoko-mórkowy	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01;8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02;0,01) p = 0,4759	1,01 (0,06;16,04) p = 0,9943	0,00 (-0,01;0,01) p = 0,9943
Choroba Bowena	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02;50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01;0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12;73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01;0,02) p = 0,4747
Inwazyjny, przewodowy rak piersi	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01;8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02;0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01;8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02;0,01) p = 0,4770
Brodawczak skóry	1 (0,5%)	2 (1,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12;73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01;0,02) p = 0,4759	5,05 (0,24;104,53) p = 0,2948	0,01 (-0,01;0,03) p = 0,2424
Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02;50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01;0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12;73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01;0,02) p = 0,4747
Mięśniak gładkoko-mórkowy macicy	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12;73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01;0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02;50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01;0,01) p = 1,0000

Dla obu analizowanych dawek tofacytynibu w odniesieniu do placebo nie stwierdzono różnic w ryzyku pojawienia się wymienionych w tabeli nowotworów. Ponadto podczas terapii podtrzymującej nie odnotowano żadnego przypadku gruczolaka łagodnego, gruczolaka okrężnicy, nowotworu okrężnicy oraz gruczolaka przewodu pokarmowego.

➤ **Nowotwory złośliwe**

Tabela 114. Nowotwory złośliwe; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain (Lichtenstein 2018)

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%) IR (95% CI)			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry)	0 (0%), 0,00 (0,00;2,48)	0 (0%), 0,00 (0,00;2,35)	1 (0,5%), 0,97 (0,02;5,39)	0,33 (0,01;8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01;8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry	0 (0%), 0,00 (0,00;2,48)	3 (1,5%), 1,91 (0,39;5,59)	1 (0,5%), 0,97 (0,02;5,39)	0,33 (0,01;8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	3,03 (0,32;28,88) p = 0,3351	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3105

Nowotwory złośliwe w badaniu OCTAVE Sustain występowały u pojedynczych chorych w poszczególnych grupach ($\leq 1,5\%$). W żadnym analizowanym przypadku różnice między interwencjami nie były IS.

AEs wymagające leczenia, występujące u $\geq 5\%$ chorych

Tabela 115. AEs wymagające leczenia, występujące u $\geq 5\%$ chorych; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	39 (19,7%)	36 (18,4%)	72 (36,4%)	0,54 (0,39;0,76) p = 0,0004	-0,17 (-0,25; -0,08) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0002	0,51 (0,36;0,72) p = 0,0001	-0,18 (-0,27; -0,09) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Ból brzucha	5 (2,5%)	7 (3,6%)	11 (5,6%)	0,45 (0,16;1,28) p = 0,1368	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1246	0,64 (0,25;1,62) p = 0,3501	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3446
Pogorszenie WZJG	35 (17,7%)	29 (14,8%)	64 (32,3%)	0,55 (0,38;0,79) p = 0,0011	-0,15 (-0,23; -0,06) NNT = 7 (5; 17) p = 0,0006	0,46 (0,31;0,68) p < 0,0001	-0,18 (-0,26; -0,09) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Zaburzenia ogólne, zaburzenia i stany w miejscu podania	8 (4,0%)	4 (2,0%)	11 (5,6%)	0,73 (0,30;1,77) p = 0,4827	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4803	0,37 (0,12;1,13) p = 0,0816	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0666
Zmęczenie	8 (4,0%)	4 (2,0%)	11 (5,6%)	0,73 (0,30;1,77) p = 0,4827	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4803	0,37 (0,12;1,13) p = 0,0816	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0666
Infekcje i zakażenia	32 (16,2%)	46 (23,5%)	18 (9,1%)	1,78 (1,03;3,06) p = 0,0378	0,07 (0,01; 0,14) NNH = 15 (8; 177) p = 0,0332	2,58 (1,55;4,29) p = 0,0003	0,14 (0,07; 0,22) NNH = 7 (5; 14) p < 0,0001
Półpasiec	2 (1,0%)	10 (5,1%)	1 (0,5%)	2,00 (0,18;21,88) p = 0,5701	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5621	10,10 (1,31;78,17) p = 0,0267	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 74) p = 0,0053
Zapalenie nosa i gardła	19 (9,6%)	27 (13,8%)	11 (5,6%)	1,73 (0,84;3,53) p = 0,1346	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1276	2,48 (1,27;4,86) p = 0,0081	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (8; 42) p = 0,0053
Zakażenia górnych dróg oddechowych	13 (6,6%)	12 (6,1%)	7 (3,5%)	1,86 (0,76;4,56) p = 0,1764	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1675	1,73 (0,70;4,31) p = 0,2374	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2305
Nieprawidłowe wyn ki badań laboratoryjnych	6 (3,0%)	13 (6,6%)	4 (2,0%)	1,50 (0,43;5,23) p = 0,5248	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5216	3,28 (1,09;9,89) p = 0,0347	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 22 (12; 163) p = 0,0237
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	6 (3,0%)	13 (6,6%)	4 (2,0%)	1,50 (0,43;5,23) p = 0,5248	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5216	3,28 (1,09;9,89) p = 0,0347	0,05 (0,01; 0,09) NNH =

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
							22 (12; 163) p = 0,0237
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 (2,0%)	11 (5,6%)	2 (1,0%)	2,00 (0,37;10,79) p = 0,4203	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4102	5,56 (1,25;24,74) p = 0,0244	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 92) p = 0,0102
Hipercholesterolemia	4 (2,0%)	11 (5,6%)	2 (1,0%)	2,00 (0,37;10,79) p = 0,4203	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4102	5,56 (1,25;24,74) p = 0,0244	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 92) p = 0,0102
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	17 (8,6%)	17 (8,7%)	19 (9,6%)	0,89 (0,48;1,67) p = 0,7268	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7266	0,90 (0,48;1,69) p = 0,7508	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7506
Ból stawów	17 (8,6%)	17 (8,7%)	19 (9,6%)	0,89 (0,48;1,67) p = 0,7268	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7266	0,90 (0,48;1,69) p = 0,7508	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7506
Zaburzenia układu nerwowego	17 (8,6%)	6 (3,1%)	12 (6,1%)	1,42 (0,69;2,89) p = 0,3378	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3342	0,51 (0,19;1,32) p = 0,1631	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1523
Ból głowy	17 (8,6%)	6 (3,1%)	12 (6,1%)	1,42 (0,69; 2,89) p = 0,3378	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3342	0,51 (0,19;1,32) p = 0,1631	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1523
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 (3,0%)	11 (5,6%)	8 (4,0%)	0,75 (0,27;2,12) p = 0,5877	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5861	1,39 (0,57;3,38) p = 0,4688	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4666
Wysypka	6 (3,0%)	11 (5,6%)	8 (4,0%)	0,75 (0,27;2,12) p = 0,5877	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5861	1,39 (0,57;3,38) p = 0,4688	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4666

Wśród zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia IS rzadziej podczas terapii podtrzymującej stwierdzono zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym pogorszenie WZJG, odpowiednio dla dawki TOF 5 mg BID RR = 0,54 (95%CI: 0,39; 0,76), NNT = 6 (95%CI: 4; 13), p = 0,0004 i RR = 0,51 (95%CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95%CI: 4; 11), p = 0,0001, a dla dawki TOF 10 mg BID RR = 0,55 (95%CI: 0,38; 0,79), NNT = 7 (95%CI: 5; 17), p = 0,0006 i RR = 0,46 (95%CI: 0,31; 0,68), NNT = 6 (95%CI: 4; 11), p < 0,0001. Z kolei dla obu wspomnianych dawek tofacytynibu IS większe było ryzyko wystąpienia infekcji i zakażeń, odpowiednio RR = 1,78 (95%CI: 1,03; 3,06), NNH = 15 (95% CI: 8; 177), p = 0,0378 i RR = 2,58 (95% CI: 1,55; 4,29), NNT = 7 (95% CI: 5; 14), p = 0,0003. Natomiast u chorych otrzymujących tofacytynib w większej dawce w porównaniu do placebo IS częściej występowały: półpasiec (RR = 10,10 [95%CI: 1,31; 78,17], NNH = 22 [95%CI: 13; 74], p = 0,0053), zapalenie nosa i gardła (RR = 2,48 [95%CI: 1,27; 4,86], NNH = 13 [95%CI: 8; 42], p = 0,0081), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (RR = 3,28 [95%CI: 1,09; 9,89], NNH = 22 [95%CI: 12; 163], p = 0,0347), w tym zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (RR = 3,28 [95%CI: 1,09; 9,89], NNH = 22 [95%CI: 12; 163], p = 0,0347), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (RR = 5,56 [95%CI: 1,25; 24,74], NNH = 22 [95% CI: 13; 92], p = 0,0244), w tym hipercholesterolemia (RR = 5,56 [95%CI: 1,25; 24,74], NNH = 22 [95%CI: 13; 92], p = 0,0244).

Tofacytynib versus leki biologiczne – porównanie pośrednie (leczenie indukujące i podtrzymujące)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie OCTAVE Open – skuteczność**Odpowiedź kliniczna**

Tabela 129. Odpowiedź kliniczna; faza leczenia wydłużonego tofacytynibem; OCTAVE Open

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID	
		N	n (%)	N	n (%)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, bez odpowiedzi klinicznej					
OCTAVE Open (Feagan 2018)	2 miesiące	nd.	nd.	258	155 (60,1%)
	12 miesięcy	nd.	nd.	134	121 (90,3%)
ukończenie lub niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub brak odpowiedzi na leczenie indukujące					
OCTAVE Open (Lichtenstein 2018a)	analiza bez imputacji danych				
	2 miesiące	164	130 (79,3%)	676	189 (28,0%)
	12 miesięcy	154	129 (83,8%)	449	278 (61,9%)
	24 miesiące	88	69 (78,4%)	343	244 (71,1%)
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie				
	2 miesiące	168	159 (94,6%)	765	476 (62,2%)
	12 miesięcy	172	147 (85,5%)	758	413 (54,5%)
	24 miesiące	118	86 (72,9%)	726	323 (44,5%)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID, niepowodzenie leczenia					
OCTAVE Open (Sands 2018)	wyjściowo	nd.	nd.	58	3 (5,2%)
	2 miesiące	nd.	nd.	58	34 (58,6%)
	12 miesięcy	nd.	nd.	48	33 (68,8%)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: PBO BID, niepowodzenie leczenia					
OCTAVE Open (Panés 2018a)	wyjściowo	nd.	nd.	101	5 (5,0%)
	2 miesiące	nd.	nd.	99	75 (75,8%)
	12 miesięcy	nd.	nd.	83	56 (67,5%)
leczenie indukujące: odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID, remisja					
chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID					
OCTAVE Open (Colombel 2018)	analiza bez imputacji danych				
	wyjściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	132	127 (96,2%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	126	121 (96,0%)	nd.	nd.
	24 miesiące	75	73 (97,3%)	nd.	nd.
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie				
	wyjściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	136	127 (93,4%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	139	121 (87,1%)	nd.	nd.
	24 miesiące	94	73 (77,7%)	nd.	nd.
chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID					
OCTAVE Open (Colombel 2018)	analiza bez imputacji danych				
	wyjściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	58	57 (98,3%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	58	58 (100,0%)	nd.	nd.
	24 miesiące	33	32 (97,0%)	nd.	nd.
analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
	wyjściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID	
		N	n (%)	N	n (%)
OCTAVE Open (Colombel 2018)	2 miesiące	60	57 (95,0%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	66	58 (87,9%)	nd.	nd.
	24 miesiące	42	32 (76,2%)	nd.	nd.
chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 10 mg BID					
analiza bez imputacji danych					
OCTAVE Open (Colombel 2018)	wyjściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	74	70 (94,6%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	68	63 (92,6%)	nd.	nd.
	24 miesiące	42	41 (97,6%)	nd.	nd.
analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
OCTAVE Open (Colombel 2018)	wyjściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	76	70 (92,1%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	73	63 (86,3%)	nd.	nd.
	24 miesiące	52	41 (78,8%)	nd.	nd.

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej TOF 10 mg BID

Wśród chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w czasie terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie podawanym w ramach leczenia indukującego wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 58,6% chorych po 2 miesiącach obserwacji i u 68,8% chorych po 12 miesiącach obserwacji.

Analiza w podgrupie chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące

TOF 5 mg BID

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 78,4% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała zbieżne wyniki – 72,9%.

TOF 10 mg BID

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 71,1% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 44,5%.

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

TOF 10 mg BID

W 12-miesięcznym okresie obserwacji odpowiedź kliniczną odnotowano u 68,8% chorych, którzy w ramach leczenia indukującego uzyskali odpowiedź kliniczną w trakcie terapii TOF 10 g BID, a po zmniejszeniu dawki leku w okresie leczenia podtrzymującego do 5 mg BID doszło u nich do niepowodzenia leczenia. Wyniki te wskazują, iż u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie w czasie leczenia podtrzymującego korzystne jest ponowne zwiększenie dawki leku.

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia TOF 10 mg BID

Odpowiedź kliniczną odnotowano u (po 12 miesiącach) u 67,5% chorych, którzy w ramach leczenia indukującego uzyskali odpowiedź kliniczną w trakcie terapii TOF 10 g BID, a następnie doszło u nich do przerwania terapii (przypisanie do grupy PBO w ramach leczenia podtrzymującego). Wyniki te wskazują na korzyść kliniczną z ponownego zastosowania leczenia TOF 10 mg BID po poprzednim przerwaniu terapii.

Analiza w podgrupie chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie indukujące lub remisją w trakcie leczenia podtrzymującego TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID

W podgrupie chorych uzyskujących remisję w trakcie leczenia podtrzymującego i odpowiedź na leczenie indukujące kontynuowanie leczenia tofacytynibem w dawce 5 mg BID przez 24 miesiące wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 97,3% chorych leczonych dawką 5 lub 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym (wyniki zbieżne dla obu dawek) w analizie bez imputacji danych. Wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie były niższe – 77,7%.

Wygojenie śluzówki

Analiza w populacji ogólnej badania OCTAVE Open

TOF 5 mg BID

Na podstawie obserwacji prowadzonej w 24-miesięcznym okresie leczenia w próbie widocznym jest utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu osiągniętego w ramach leczenia podtrzymującego. Poprawę wyglądu błony śluzowej jelita odnotowano u 100,0% chorych leczonych TOF 5 mg BID przez ten okres.

TOF 10 mg BID

Wśród chorych włączonych do próby OCTAVE Open leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 dziennie obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu osiągniętego w ramach leczenia podtrzymującego. W czasie 24 miesięcznej obserwacji wygojenie śluzówki jelita odnotowano u 79,4% chorych.

Analiza w podgrupie chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące

TOF 5 mg BID

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało wygojeniem śluzówki u 87,8% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 65,8%.

TOF 10 mg BID

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało wygojeniem śluzówki u 80,8% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 39,1%.

Analiza w podgrupie chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym

TOF 5 mg BID

Wygojenie śluzówki jelita odnotowano u zdecydowanej większości chorych (90,8%) włączonych do próby OCTAVE Open, którzy uzyskali remisję w 52 tygodniu leczenia podtrzymującego w ramach próby OCTAVE Sustain, niezależnie od leczenia otrzymywanego w ramach tej próby (TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID).

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej

TOF 10 mg BID

U większość pacjentów (66,4%), którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w czasie terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie podawanym w ramach leczenia indukującego odnotowano poprawę wyglądu błony śluzowej jelita po terapii TOF 10 mg BID w ramach badania OCTAVE Open, co wskazuje na korzyść kliniczną z wydłużenia czasu terapii tofacytynibem.

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

TOF 10 mg BID

Poprawę wyglądu błony śluzowej jelita po 12 miesiącach obserwacji z próbie OCTAVE Open uzyskało 60,4% pacjentów, spośród chorych którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ramach leczenia indukującego w czasie terapii TOF 10 mg BID, a następnie po zastosowaniu tofacytynibu w niższej z dawek w ramach leczenia podtrzymującego doszło u nich do niepowodzenia terapii. Wyniki te wskazują, iż u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie w czasie leczenia podtrzymującego korzystne jest ponowne zwiększenie dawki leku.

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

TOF 10 mg BID

Wygojenie śluzówki jelita po 12 miesiącach obserwacji z próbie OCTAVE Open odnotowano u 53,6% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ramach leczenia indukującego w czasie terapii TOF 10 mg BID, a następnie po przypisaniu ich do grupy placebo w ramach leczenia podtrzymującego doszło u nich do niepowodzenia terapii. Wyniki te wskazują na korzyść kliniczną z ponownego zastosowania leczenia TOF 10 mg BID po jego przerwaniu.

Analiza w podgrupie chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie indukujące lub remisją w trakcie leczenia podtrzymującego TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID

W podgrupie chorych uzyskujących remisję w trakcie leczenia podtrzymującego i odpowiedź na leczenie indukujące kontynuowanie leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg BID przez 24 miesiące wiązało się z wygojeniem śluzówki u 88,3% chorych leczonych dawką 5 lub 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym (wyniki zbieżne dla obu dawek) w analizie bez imputacji danych. Wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie były niższe – 70,8%.

Remisja

Analiza w populacji ogólnej badania OCTAVE Open

TOF 5 mg BID

Wśród chorych włączonych do próby OCTAVE Open leczonych tofacytynibem w dawce 5× mg 2 dziennie obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu osiągniętego w ramach leczenia podtrzymującego. W czasie 24 miesięcznej obserwacji remisję odnotowano u 87,% pacjentów.

TOF 10 mg BID

Podobnie, dla wyższej z dawek leku odnotowano utrzymywanie się remisji – wśród chorych obserwowanych do 24 miesięcy częstość remisji wyniosła 69,4%.

Analiza w podgrupie chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące

TOF 5 mg BID

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem remisji u 78,4% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 58,5%.

TOF 10 mg BID

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 71,1% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 33,6%.

Analiza w podgrupie chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym

TOF 5 mg BID

Remisja utrzymywała się u większości chorych włączonych do próby OCTAVE Open, którzy uzyskali re-misję w 52 tygodniu leczenia podtrzymującego w ramach próby OCTAVE Sustain, niezależnie od leczenia otrzymywanego w ramach tej próby (TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID).

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej

TOF 10 mg BID

Większość chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w czasie terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie podawanym w ramach leczenia indukującego osiągnęła remisję po terapii TOF 10 mg BID w ramach badania OCTAVE Open, co wskazuje na korzyść kliniczną z wydłużenia czasu terapii tofacytynibem.

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

TOF 10 mg BID

Remisję kliniczną po 12 miesiącach obserwacji z próbie OCTAVE Open uzyskało 52,1% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ramach leczenia indukującego w czasie terapii TOF 10 mg BID, a następnie po zastosowaniu tofacytynibu w niższej z dawek w ramach leczenia podtrzymującego doszło u nich do niepowodzenia terapii. Wyniki te wskazują, iż u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie w czasie leczenia podtrzymującego korzystne jest ponowne zwiększenie dawki leku.

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

TOF 10 mg BID

Remisję kliniczną po 12 miesiącach obserwacji z próbie OCTAVE Open uzyskało 43,4% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ramach leczenia indukującego w czasie terapii TOF 10 mg BID, a następnie po przypisaniu ich do grupy placebo w ramach leczenia podtrzymującego doszło u nich do niepowodzenia terapii. Wyniki te wskazują na korzyść kliniczną z ponownego zastosowania leczenia TOF 10 mg BID po jego uprzednim przerwaniu.

Analiza w podgrupie chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie indukujące lub remisją w trakcie leczenia podtrzymującego TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID

W podgrupie chorych uzyskujących remisję w trakcie leczenia podtrzymującego i odpowiedź na leczenie indukujące kontynuowanie leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg BID przez 24 miesiące wiązało się z uzyskaniem remisji u 77,3% chorych leczonych dawką 5 lub 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym (wyniki zbieżne dla obu dawek) w analizie bez imputacji danych. Wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie były niższe – 61,7%.

Remisja kliniczna

Analiza w podgrupie chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie indukujące lub remisją w trakcie leczenia podtrzymującego TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID

W podgrupie chorych uzyskujących remisję w trakcie leczenia podtrzymującego i odpowiedź na leczenie indukujące kontynuowanie leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg BID przez 24 miesiące wiązało się z uzyskaniem remisji klinicznej u 96,2% chorych leczonych dawką 5 lub 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym (wyniki zbieżne dla obu dawek) w analizie bez imputacji danych. Wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie były niższe – 78,1%.

Badanie OCTAVE Open – bezpieczeństwo

Analiza w podgrupie chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym

TOF 5 mg BID

Jakiegokolwiek TEAEs stwierdzono u 64,7% chorych, a u 7,1% pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Leczenie z powodu AEs zakończyło 2,6% chorych. Najczęściej stwierdzano infekcje i zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie śluzówki nosa i gardła oraz pogorszenie WZJG. Ogółem podano, że w porównaniu do fazy leczenia podtrzymującego nie odnotowano istotnych zmian w ocenie profilu bezpieczeństwa (Colombel 2017).

W dłuższym okresie analiza bezpieczeństwa była podobna (Colombel 2018). Dodatkowo odnotowano jeden (0,6%) nowotwór złośliwy (rak płuc).

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej

TOF 10 mg BID

W tej podgrupie jakiegokolwiek AEs wystąpiły u ponad połowy chorych, z kolei ciężkie tylko u około 4% pacjentów (okres obserwacji: 2 miesiące). Podkreślono, że w porównaniu do fazy leczenia indukującego nie odnotowano istotnych zmian w ocenie profilu bezpieczeństwa.

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

TOF 10 mg BID

Nie stwierdzono przypadków ciężkich zakażeń H. zoster, zakażeń oportunistycznych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, perforacji żołądkowo-jelitowej oraz zgonów. Wskaźnik częstości dla ciężkich AEs wyniósł 6,8 (95%CI: 2,2; 15,8), a dla ciężkich zakażeń 1,3 (95%CI: 0,0; 7,5). Stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w populacji ogólnej badania.

Analiza w podgrupie chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

TOF 10 mg BID

W tej podgrupie nie odnotowano stwierdzono przypadków ciężkich zakażeń H. zoster, nieczerniakowatego nowotworu złośliwego skóry, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz perforacji żołądkowo-jelitowej. Wskaźnik częstości dla ciężkich AEs wyniósł 6,8 (95%CI: 2,2; 15,8), a dla ciężkich zakażeń 1,3 (95%CI: 0,0; 7,5). Stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w populacji ogólnej badania.

Analiza w populacji ogólnej badania OCTAVE Open

TOF 10 mg BID

Ogółem AEs stwierdzono u 74,1% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 11,1% pacjentów. 2,5% chorych zakończyło terapię z powodu AEs. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,8% pacjentów w tej podgrupie.

Analiza w podgrupie chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące

TOF 5 mg BID

Ogółem AEs stwierdzono u 78,9% chorych, a ciężkie AEs u 12,0% chorych. 6,9% chorych zakończyło leczenie w powodu AEs. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 2,9% pacjentów, a zakażenie Herpes zoster u 5,7% chorych. Odnotowano jeden przypadek raka płuc (0,6%) i 4 (2,3%) nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 1 (0,6%) chorego (krwotok mózdzkowy), zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 36,6% pacjentów a zakażenia ogółem u 52%.

TOF 10 mg BID

Ogółem AEs stwierdzono u 78,9% chorych, a ciężkie AEs u 15,5% chorych. 6,9% chorych zakończyło leczenie w powodu AEs. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 3,0% pacjentów, a zakażenie Herpes zoster u 6,1% chorych. Odnotowano 12 przypadków nowotworów innych niż NMSC (1,6%) i 9 (1,2%) nieczerniakowych nowotworów

złośliwych skóry. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 1 (0,6%) chorego (krwotok mózdkowy), zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 36,6% pacjentów a zakażenia ogółem u 52%.

Publikacja Sandborn 2018

Dodatkowo w publikacji Sandborn 2018 podano, że podczas badania OCTAVE Open odnotowano 3 przypadki zakażeń oportunistycznych (niebędących zakażeniami H. zoster): kryptokokoza płucna, histoplazmoza i wirusowe zapalenie wątroby wywołanego wirusem cytomegalii. Autorzy publikacji zaznaczyli także, że podczas tej próby odnotowano 11 przypadków nowotworów złośliwych (bez nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry): rak szyjki macicy, naczyniakomięsak wątrobowy, rak dróg żółciowych, mięsak gładkokomórkowy skóry, chłoniak związany z wirusem z wirusem Epsteina-Barr, rak nerkowokomórkowy, nadpłytkowość samoistna, ostra białaczka szpikowa, gruczolakorak okrężnicy, rak płuca i rak piersi. W trzech przypadkach nastąpił zgon pacjenta. Wśród chorych z nowotworami złośliwymi (bez NMSC), 8 miało wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, natomiast wszyscy otrzymali terapię tiopurynami. Jak podkreślono w publikacji Sandborn 2018 nie odnotowano istotnych zmian parametrów laboratoryjnych, z wyjątkiem podwyższenia wartości parametrów lipidowych.

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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Wybrane specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Ciężkie zakażenia

U pacjentów przyjmujących tofacytynib zgłaszano ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem zakażenia wywołane patogenami bakteryjnymi, mykobakteryjnymi, inwazyjnymi grzybiczymi, wirusowymi oraz innymi patogenami oportunistycznymi. Ryzyko zakażeń oportunistycznych jest większe u pacjentów z azjatyckich regionów geograficznych.

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujący kortykosteroidy mogą być bardziej narażeni na zakażenia.

Nie należy rozpoczynać leczenia tofacytynibem u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów:

- z nawracającymi zakażeniami,
- z ciężkimi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie,
- mieszkających lub podróżujących po terenach występowania endemicznych grzybic,
- z współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do występowania zakażeń.

Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku rozwoju objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażeń w trakcie i po zakończeniu leczenia tofacytynibem. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, zakażenie oportunistyczne lub posocznica, leczenie należy przerwać. Pacjenta, u którego rozwinęło się nowe zakażenie podczas leczenia tofacytynibem, należy jak najszybciej poddać pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjentów z niedoborami odporności oraz rozpocząć u niego odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Pacjent powinien być ściśle monitorowany.

Na ogół zakażenia występują częściej w populacji pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z cukrzycą, należy więc zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą.

Ryzyko zakażenia może zwiększać się wraz ze wzrostem stopnia limfopenii, więc podczas indywidualnej oceny ryzyka zakażenia u danego pacjenta należy wziąć pod uwagę liczbę limfocytów.

- Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

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

U pacjentów leczonych tofacytynibem 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 tofacytynib 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.

Wpływ tofacytynibu na rozwój i przebieg choroby nowotworowej jest nieznan.

Działania niepożądane

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w badaniach dotyczących leczenia indukującego były: bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności i bóle stawów.

W grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib i placebo, którzy brali udział w badaniach dotyczących leczenia indukującego i podtrzymującego, najczęstszymi kategoriami poważnych zdarzeń niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zakażenia, natomiast najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było nasilenie WZJG.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów z RZS, ŁZS oraz WZJG i 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 $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 130. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10000$	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, Grypa, Półpasiec, Zakażenie dróg moczowych, Zapalenie zatok, Zapalenie oskrzeli, Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, Zapalenie gardła	Gruźlica, Zapalenie uchyłków, Zapalenie nerek, Zapalenie tkanki łącznej, Opryszczka zwykła, Wirusowe zapalenie żołądka i jelit, Zakażenie wirusowe	Posocznica, Posocznica moczowa, Gruźlica rozsiana, Martwicze zapalenie powięzi, Bakteriemia, Bakteriemia gronkowcowa, Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Pneumokokowe zapalenie płuc, Bakteryjne zapalenie płuc, Zapalenie mózgu, Mykobakterioza atypowa, Zakażenie wirusem cytomegalii, Bakteryjne zapalenie stawów	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego, Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych, Zakażenie wywołane, przez <i>Mycobacterium avium complex</i>	–
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	–	Nieczerniakowe nowotwory skóry	–	–	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Leukopenia, Limfopenia, Neutropenia	–	–	–
Zaburzenia układu immunologicznego	–	–	–	–	Nadwrażliwość na lek, Obrzęk naczynioruchowy, Pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	–	Dyslipidemia, Hiperlipidemia, Odwodnienie	–	–	–
Zaburzenia psychiczne	–	Bezsenna	–	–	–

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbýt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje	–	–	–
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	–	–	–	–
Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność, 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 stawów	Ból mięśniowo-szkieletowy, Obrzęk stawów, Zapalenie ścięgien	–	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, Obrzęk obwodowy, Zmęczenie	–	–	–	–
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Zwiększenie aktywności aminotransferaz, Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, Zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości, Zwiększenie masy ciała	–	–	–
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	–	Naciągnięcie więzadła, Nadwyżnienie mięśni	–	–	–

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono następujący komunikat bezpieczeństwa dotyczący stosowania produktu Xeljanz:

„XELJANZ (tofacytynib): Ograniczenie stosowania dawki 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zatorowości płucnej”.

Ponadto na stronie URPL odnaleziono następujące informacje:

- „Stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje co najmniej jeden z następujących czynników:
 - stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej,
 - niewydolność serca,

- występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna,
 - dziedziczne zaburzenia krzepnięcia,
 - nowotwór złośliwy
 - pacjenci poddawani dużym zabiegom chirurgicznym.
- Dodatkowe czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę określając ryzyko zatorowości płucnej u pacjenta to: wiek, nadwaga, palenie tytoniu oraz unieruchomienie.
 - Pacjenci którzy są obecnie leczeni tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę i u których występuje zwiększone ryzyko zatorowości płucnej powinni mieć zmienne leczenie na terapię alternatywną.
 - Pacjenci otrzymujący tofacytynib, niezależnie od wskazania terapeutycznego powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zatorowości płucnej oraz należy zalecić im, aby w przypadku wystąpienia takich objawów bezzwłocznie zgłosili się do lekarza.”

Źródło: URPL 2019 <http://urpl.gov.pl/pl/xeljanz-tofacytynib-ograniczenie-stosowania-dawki-10-mg-dwa-razy-na-dobę-u-pacjentów-ze-0> (dostęp w dniu 09.07.2019).

Europejska Agencja Leków (EMA, z ang. European Medicines Agency)

European Medicines Agency (EMA) podała, że najczęściej występującymi objawami niepożądanymi preparatu Xeljanz występującymi u $\geq 1/100$ do $\leq 1/10$ pacjentów są: ból głowy, zakażenia nosogardła, biegunka, nudności, ból stawów i nadciśnienie. Najczęściej występującymi ciężkimi objawami niepożądanymi preparatu Xeljanz są ciężkie zakażenia takie jak: zapalenie płuc, zapalenie tkanki podskórnej (z ang. cellulitis), zakażenie wirusem herpes zoster, zakażenia układu moczowego, zapalenie uchyłków, zapalenie wyrostka robaczkowego, a także zakażenia oportunistyczne, które mogą wystąpić u pacjentów z obniżoną odpornością. Preparat Xeljanz nie może być stosowany u pacjentów z aktywną postacią gruźlicy, ciężkimi zakażeniami oraz zakażeniami oportunistycznymi. Nie może być też stosowany u pacjentów z poważnie obniżoną funkcją wątroby, kobiet ciężarnych oraz kobiet karmiących piersią.

Źródło: EMA 2018 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz> (dostęp w dniu 01.07.2019).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration)

Na stronie FDA odnaleziono dane dotyczące oceny ryzyka związanego z leczeniem preparatem Xeljanz (FDA 2018). Odnaleziono opracowanie „Risk Evaluation and mitigation strategy (REMS)”, data najnowszej modyfikacji: czerwiec 2015. Celem opracowania jest poinformowanie pracowników ochrony zdrowia o ryzyku związanym ze stosowaniem preparatu Xeljanz. Opracowanie porusza następujące grupy działań niepożądanych związanych z leczeniem preparatem Xeljanz:

Ciężkie zakażenia

Pacjenci stosujący preparat Xeljanz mają zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji i śmierci (m.in. gruźlica, inwazyjne zakażenia grzybicze, bakteryjne, wirusowe i oportunistyczne); większość pacjentów, u których wystąpiły powyższe poważne zakażenia była jednocześnie leczona lekami immunosupresyjnymi. Należy unikać stosowania preparatu Xeljanz u chorych z aktywnym zakażeniem. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Xeljanz należy wykonać test w celu wykrycia utajonej postaci gruźlicy, jeśli test jest pozytywny, należy wdrożyć terapię przeciwgruźliczą przed włączeniem leczenia preparatem Xeljanz. Przypadki reaktywacji infekcji wirusowych były obserwowane w czasie badań klinicznych, w związku z tym należy przeprowadzić screening w kierunku zakażenia wirusami wirusowego zapalenia wątroby przed rozpoczęciem leczenia preparatem Xeljanz. Ryzyko zakażenia wirusem herpes zoster jest również zwiększone u chorych leczonych preparatem Xeljanz i wydaje się być jeszcze wyższe w populacji japońskiej.

Nowotwory lite i zespoły limfoproliferacyjne:

W siedmiu RCT prowadzonych w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) zaobserwowano łącznie wystąpienie 11 nowotworów litych oraz 1 przypadku chłoniaka w grupie 3328 pacjentów (łącznie we wszystkich badaniach) leczonych preparatem Xeljanz w ciągu pierwszych 12 mies. leczenia. W grupie PBO liczącej 809 pacjentów (łącznie we wszystkich badaniach) nie zaobserwowano występowania nowotworów i zespołów limfoproliferacyjnych w ciągu pierwszych 12 mies. leczenia. W badaniach RCT prowadzonych w RZS również w długoterminowej obserwacji obserwowano nowotwory lite oraz zespoły limfoproliferacyjne.

W badaniu fazy 2B prowadzonym na populacji chorych po przeszczepieniu nerki zapadalność na potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne związane z wirusem Epstein Barr (EBV) była wyższa w grupie stosującej preparat Xeljanz, niż w grupie stosującej cyklosporynę: 5/218 (2,3%) vs 0/111, odpowiednio.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry zostały zaklasyfikowane jako zdarzenie niepożądane związane z leczeniem preparatem Xeljanz.

Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych:

W czasie leczenia preparatem Xeljanz należy monitorować ilość limfocytów, neutrofilów, stężenie hemoglobiny oraz lipidogram, jako że odchylenia w tych parametrach były obserwowane w czasie badań klinicznych 3 fazy.

Źródło: FDA 2018 <https://www.fda.gov/media/85100/download> (dostęp w dniu 01.07.2019).

Na stronach internetowych European Medicines Agency (EMA), publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 12 777 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas leczenia preparatem Xeljanz (aktualizacja danych: maj 2019 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne lub w miejscu podania (n = 2232 chorych), zakażenia i zarażenia (n = 2078) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 1312 chorych)

Źródło: EudraVigilance 2019 <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (dostęp w dniu 01.07.2019).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 49890 chorych leczonych tofacytynibem. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 24238), zakażeń i zarażeń (n = 13427), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (n = 10847) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (n = 9337).

Źródło: WHO-UMC 2019 <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp w dniu 01.07.2019).

4.3. Komentarz Agencji

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono 5 przeglądów z metaanalizą:

- Bonovas 2017 (ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu do innych leków biologicznych stosowanych u chorych z WZJG),
- Paschos 2018 (ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu oraz jego wpływu na jakość życia u chorych z WZJG),
- Paschos 2018a (ocena jakości życia związanej ze zdrowiem),
- Singh 2018 (ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii stosowanych w I i II linii leczenia u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG),
- Trigo-Vicente 2018 (ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych i nowych małych doustnych preparatów u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG);

oraz 3 przeglądy bez metaanalizy:

- Coskun 2013 (opis roli szlaku sygnałowego JAK/STAT w patogenezie choroby zapalnej jelit, w tym leków z nim związanych),
- Danese 2018 (ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w leczeniu WZJG);
- White 2018 (ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków doustnych stosowanych w zapalnej chorobie jelit).

Na podstawie włączonych opracowań wtórnych można stwierdzić, że w ramach terapii indukującej tofacytynib charakteryzuje się:

- zarówno w odniesieniu do wedolizumabu jak i infliksymabu brakiem istotnych różnic w częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej, jak i wygojenia się śluzówki jelita (metaanaliza sieciowa w przeglądzie Bonovas 2017); wnioskowanie to w przypadku remisji klinicznej i wygojenia śluzówki jelita potwierdziła również metaanaliza sieciowa w opracowaniu Singh 2018 – zarówno w populacji chorych nieleczonych wcześniej anty-TNF, jak i pacjentów otrzymujących taką terapię dla porównania TOF vs IFX, a dla TOF vs VDZ w populacji chorych leczonych anty-TNF); podobne wyniki dotyczące remisji klinicznej oraz wygojenia śluzówki jelita odnotowano także w opracowaniu Trigo-Vicente 2018;
- brakiem istotnych różnic w ocenie większości parametrów oceny jakości życia względem VDZ i IFX, z wyjątkiem oceny remisji IBDQ, która była istotnie częstsza podczas terapii TOF niż VDZ (metaanaliza sieciowa w opracowaniu Paschos 2018a);
- w porównaniu do placebo IS większą szansą uzyskania odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej, jak i wygojenia śluzówki jelita (metaanaliza klasyczna w opracowaniach Bonovas 2017 i Paschos 2018); w przypadku remisji klinicznej oraz wygojenia śluzówki jelita różnice te były IS zarówno w podgrupie chorych leczonych anty-TNF, jak i wcześniej nieotrzymujących takiej terapii – wartości ilorazu szans były większe u pacjentów wcześniej leczonych anty-TNF (metaanaliza klasyczna w przeglądach Paschos 2018 i Singh 2018, której wyniki w tym drugim potwierdziła również metaanaliza sieciowa); w opracowaniu Paschos 2018 na podstawie metaanalizy klasycznej wykazano, że podczas terapii TOF istotnie większa była

również szansa uzyskania przez chorych odpowiedzi klinicznej (także zarówno w populacji leczonych wcześniej anty-TNF, jak i bez takiej terapii), remisji endoskopowej, remisji ogółem, remisji objawowej oraz oceny jakości życia (w tym zmianie wyniku całkowitego IBDQ, remisji IBDQ, klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ i zmiany wyniku PSC oraz MCS w skali SF-36); podobne wnioski na temat oceny jakości życia odnotowano w przeglądzie Paschos 2018a (zarówno w wykonanej metaanalizie klasycznej, jak i sieciowej);

- brakiem istotnych różnic w odniesieniu do placebo pod względem częstości występowania AEs ogółem, SAEs oraz przerwania leczenia z powodu AEs (metaanaliza klasyczna w opracowaniu Paschos 2018);
- IS większą częstością zakażeń, ale brakiem różnic w częstości zakażeń ciężkich (metaanaliza klasyczna w przeglądzie Paschos 2018).

Z kolei w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów stosujących tofacytynib zaobserwowano:

- istotnie większą szansę uzyskania remisji klinicznej, jak i wygojenia się śluzówki jelita w odniesieniu do placebo (metaanaliza klasyczna dotycząca dawki 5 mg w opracowaniu Singh 2018);
- w przypadku dawki 5 mg na podstawie metaanalizy sieciowej brak istotnych różnic w częstości uzyskiwania remisji klinicznej, jak i wygojenia śluzówki jelita w odniesieniu do PBO i VDZ (Singh 2018);
- w przypadku dawki 10 mg brak istotnych różnic w szansie uzyskania remisji klinicznej w porównaniu do PBO i VDZ (Singh 2018 i Trigo-Vicente 2018), jak i IFX 5 mg/kg mc. (Trigo-Vicente 2018) – w ocenie wygojenia się śluzówki jelita podobnie było dla porównania TOF vs VDZ (Singh 2018 i Trigo-Vicente 2018) oraz TOF vs IFX 5 mg/kg mc. (Trigo-Vicente 2018), gdyż w odniesieniu do PBO częstość tego punktu końcowego była znamienne wyższa podczas leczenia tofacytynibem; dodatkowo w opracowaniu Trigo-Vicente 2018 wykazano, że szansa uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej było istotnie wyższe dla TOF vs PBO, przy braku różnic w odniesieniu do VDZ i IFX 5 mg/kg mc. (metaanalizy sieciowe);
- zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg brak istotnych różnic w częstości występowania SAEs i zakażeń w odniesieniu do VDZ, jak i IFX, a także PBO w przypadku SAEs; w obu dawkach TOF częstość występowania zakażeń była istotnie wyższa niż w grupie placebo (metaanalizy sieciowa w Singh 2018 i Trigo-Vicente 2018).

Wyniki opracowań wtórnych dla większości analizowanych punktów końcowych są zbieżne z wynikami porównania bezpośredniego i pośredniego analizy klinicznej Wnioskodawcy.

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 według Wnioskodawcy

„Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej terapii tofacytynibem (Xeljanz) w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż.), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną

w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.”

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji – Xeljanz (tofacytynib) są infliksymab (IFX, Flixabi, Inflectra, Remisma) i wedolizumab (VDZ, Entyvio), leki objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.55.

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (PPP) są zatem równe oszacowaniom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Technika analityczna

Ze względu, iż ”w analizie klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie pomiędzy tofacytynibem i komparatorami (infliksymab, wedolizumab) w ocenie kluczowych punktów końcowych” 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.

Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy wynoszący 12 miesięcy.

Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Wnioskodawca analizował wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji docelowej

Wnioskodawca oszacował jedynie masę ciała, służącą wyznaczeniu dawkowania substancji czynnej infliksymab.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków: Xeljanz, leków zawierające substancje czynne infliksymab i wedolizumab;

- koszty podania leków;
- koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego (zostały oszacowane zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (NFZ 124/2018).

Wnioskodawca założył, iż w związku z brakiem istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz w częstości występowania zakażeń ogółem nie ma potrzeby uwzględnienia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, gdyż są to koszty nieróżniące, więc ich oszacowanie nie wniesłoby istotnej informacji do wyników analizy.

W analizie podstawowej koszt komparatorów przyjęto na podstawie dostępnych źródeł danych (danych sprzedażowych NFZ DGL 2018 za okres 01-09.2018 r.).

Dawkowanie leków

Zużycie tofacytynibu, infliksymabu oraz wedolizumabu oszacowano na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych.

Koszty interwencji

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).

Proponowana cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Xeljanz wynosi:

- [redacted] za opakowanie Xeljanz 56 tabletek powlekanych × 5 mg;
- [redacted] za opakowanie Xeljanz 56 tabletek powlekanych × 10 mg.

W analizie uwzględniono zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.2.1. „Wnioskowany sposób finansowania”.

Koszty pozostałych leków uwzględnionych w modelu tj. infliksymabu i wedolizumabu objętych finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.55, przyjęto na podstawie danych DGL z okresu od lipca do września 2018 roku w przypadku infliksymabu i na podstawie danych sprawozdawczych NFZ DGL z okresu od czerwca do września 2018 roku dla wedolizumabu.

Przyjęto koszt infliksymabu równy 1 004,45 PLN za fiolkę 100 mg oraz koszt wedolizumabu równy 3 324,99 PLN za fiolkę 300 mg.

Cena jednostkowa tofacytynibu została dostarczona przez Wnioskodawcę.

Tabela 131. Wnioskowana CHB leku Xeljanz – koszt jednostkowy (PPP/PPP+P*)

Nazwa i zawartość opakowania	Koszt za opakowanie z PPP [PLN]		Koszt za tabletkę z PPP [PLN/tabl.]	
	Bez RSS	z RSS	Bez RSS	z RSS
Xeljanz 56 tabl. × 5 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Xeljanz 56 tabl. × 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*ponieważ lek Xeljanz jest bezpłatny dla pacjenta PPP=PPP+P.

Tabela 132. Oszacowanie kosztów jednostkowych komparatorów na podstawie danych NFZ DGL 2018

Nazwa i zawartość opakowania	Liczba sprzedanych opakowań	Kwota refundacji [PLN]	Koszt za fiolkę [PLN/fiolkę] [#]
Flixabi 100 mg x 1 fiol.	442	329 773	746,14
Inflectra 100 mg x 1 fiol.	3 703	3 909 586	1055,93
Remsima 100 mg x 1 fiol.	4 666	4 610 560	988,06
Średnia ważona:*		1 004,45	
Entyvio 300 mg x 1 fiol.	68	226 099,32	3 324,99

[#] w przypadku infliksymabu fiolkę 100 mg, wedolizumabu 300 mg

* waga: ilość sprzedanych opakowań.

Dyskontowanie

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym. Ze względu na metodykę niniejszej analizy ekonomicznej wyniki zdrowotne nie zostały uwzględnione przez Wnioskodawcę.

Tabela 133. Zestawienie oszacowań kosztów porównywanych strategii leczenia

Porównywane terapie	Koszt roczny terapii [PLN/pacj.]	
	z RSS	bez RSS
TOF		
IFX		
VDZ		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Tofacytynib vs infliksymab

Tabela 134. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs IFX z PPP/PPP+P z i bez RSS

Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
z RSS		
Xeljanz (tofacytyn b)		
Infliksymab		
bez RSS		
Xeljanz (tofacytyn b)		
Infliksymab		

Tofacytynib vs wedolizumab

Tabela 135. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs VDZ z PPP/PPP+P z i bez RSS

Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
z RSS		
Xeljanz (tofacytynib)		
Wedolizumab		
bez RSS		
Xeljanz (tofacytynib)		
Wedolizumab		

Wartość parametrów CUR dla porównanych terapii

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Xeljanz (TOF) nad IFX lub VDZ tj. zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy

o refundacji leków (*Ustawa 2011*), w ramach analizy ekonomicznej dla powyższego wskazania przedstawiono dodatkowo:

- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (lek Xeljanz), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnych i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne (IFX lub VDZ), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- kalkulację maksymalnych cen zbytu netto wnioskowanej technologii, przy których współczynnik CUR dla terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy od współczynnika CUR dla strategii komparatorów.

Na potrzeby oszacowania współczynników CUR dla ocenianych interwencji (Xeljanz), w analizie obliczono efekt zdrowotny leczenia WZJG w rocznym horyzoncie czasowym, wyrażony w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Ze względu na fakt, że analiza podstawowa ma charakter minimalizacji kosztów (tj. zakłada brak różnic w skuteczności porównywanych interwencji), w obliczeniach założono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych interwencji, przyjęty na poziomie użyteczności w populacji chorych na WZJG w ciężkim stopniu nasilenia. Wartość użyteczności równa 0,66 została zaczerpnięta z pracy *Poole 2010*, która została włączona do przeglądu *Malinowski 2016*.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Xeljanz lub IFX lub VDZ w leczeniu WZJG oraz wartości ilorazów kosztów i efektów (CUR).

Tabela 136. Wyniki CUR: Xeljanz vs IFX oraz Xeljanz vs VDZ (PPP/PPP+P, z RSS, bez RSS)

Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	CUR [PLN/QALY]
PPP/PPP+P, z RSS			
TOF z RSS			
IFX			
VDZ			
PPP/PPP+P, bez RSS			
TOF bez RSS			
IFX			
VDZ			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej Wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad infliksymabem oraz wedolizumabem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

Tofacytynib vs infliksymab

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz (5 mg Xeljanz × 56 tabl.; 10 mg × 56 tabl.), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

W wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka najwyższa cena netto za tabletkę TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii IFX wynosi:

- za 5 mg tabletkę leku Xeljanz –
- za 10 mg tabletkę leku Xeljanz wynosi

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (progowa cena netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka najwyższa cena netto za tabletkę TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii VDZ wynosi:

- za 5 mg tabletkę leku Xeljanz – [REDACTED].
- za 10 mg tabletkę leku Xeljanz wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (progowa cena netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

[REDACTED]

- [REDACTED]

Tofacytynib vs wedolizumab

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz (5 mg × 56 tabl.; 10 mg × 56 tabl.), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. W wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka najwyższa cena netto za tabletkę TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii VDZ wynosi:

- za 5 mg tabletkę leku Xeljanz – [REDACTED].
- za 10 mg tabletkę leku Xeljanz wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (progowa cena netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

[REDACTED]

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka najwyższa cena netto za tabletkę TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii VDZ wynosi:

- za 5 mg tabletkę leku Xeljanz – [REDACTED].
- za 10 mg tabletkę leku Xeljanz wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (progowa cena netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 137. Zestawienie założeń analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Zmienna modelu	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt jednostkowy IFX	1004,45 PLN/fiołkę - cena oszacowana na podstawie danych NFZ DGL z okresu 07-09.2018	1 065,47 PLN /fiolkę - koszt jednostkowy infliksymabu oszacowane na podstawie komunikatów NFZ DGL z okresu 01-09.2018 (NFZ DGL 2018)
Koszt podania IFX oraz koszt diagnostyki w programie B.55	Koszt diagnostyki: 865,25 PLN Koszt jednorazowego podania IFX: 486,72 PLN W analizie podstawowej przyjęto średni ważony liczbą sprzedanych miligramów leku koszt jednostkowy infliksymabu oszacowany na podstawie danych sprzedażowych z 07-09.2018, wówczas nie był spełniony	Koszt diagnostyki: 1 367,14 PLN Koszt jednorazowego podania IFX: 681,41 PLN Warunkiem zastosowania współczynnika korygującego jest próg kosztowy rozliczenia substancji czynnej wynoszący w przypadku inflksymabu 8,5000 PLN/mg. Warunek ten spełnia lek Flixabi (EAN 5713219492751), którego cena za mg w okresie od lipca do września wynosiła od 7,21-7,60 zł/mg.

Zmienna modelu	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
	warunek, w którym konieczne było zastosowanie współczynnika korygującego zgodne z NFZ 98/2018	W analizie wrażliwości założono, że 5% chorych otrzyma lek Flixabi (są to udziały leku Flixabi w sprzedaży w 07-09.2018) w programie lekowym B.55.
Schemat dawkowania VDZ	W ciągu roku zgodnie z harmonogramem podań leku chory otrzyma 8 dawek wedolizumabu w wielkości 300 mg, każdorazowo podanie leku odbędzie się w czasie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego	Zgodnie z treścią programu lekowego B.55 w przypadku terapii wedolizumabem możliwe jest zwiększenie liczby podań leku do 9, wówczas horyzont analizy będzie wynosił 54 tygodnie.
	W analizie przyjęto zalecany schemat dawkowania VDZ (300 mg produktu Entyvio podawane we wlewie dożylnym w Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.)	W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość zwiększenia częstości dawki VDZ z co 8 tyg. do raz na 4 tyg. w leczeniu podtrzymującym (zgodnie z ChPL Entyvio).
Możliwość przedwczesnego zakończenia leczenia TOF, IFX i VDZ	Nie uwzględniono	W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wcześniejszego zakończenia leczenia TOF, IFX lub VDZ. Założenia tego wariantu zostały opracowane w oparciu o wyn ki badania klinicznego, należy zaznaczyć, że nie jest ono zgodne z treścią propo-nowanego programu lekowego

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów analizy wrażliwości:

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości do analizy minimalizacji kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii:
 - Xeljanz (TOF) vs IFX;
 - Xeljanz (TOF) vs VDZ;
- inkrementalnego kosztu terapii lekiem Xeljanz,
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz, przy której powyższe różnice kosztów wynoszą 0 PLN.

Wyniki analizy wrażliwości z RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 138. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P, z RSS)

Nr wariantu	Wariant AW	Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
-		TOF		
		IFX		
		VDZ		
I		TOF		

Nr wariantu	Wariant AW	Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
		IFX		
		VDZ		
II		TOF		
		IFX		
		VDZ		
III		TOF		
		IFX		
		VDZ		
IV		TOF		
		IFX		
		VDZ		
V		TOF		
		IFX		
		VDZ		
VI		TOF		
		IFX		
		VDZ		
VII		TOF		
		IFX		
		VDZ		
VIII		TOF		
		IFX		
		VDZ		

W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe otrzymane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Tabela 139. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów – progowa cena netto za opakowanie (z RSS, PPP)

Wariant analizy wrażliwości	TOF vs IFX [PLN/opak.]		TOF vs VDZ [PLN/opak.]	
	Xeljanz (56 tabl. × 5 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 10 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 5 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 10 mg)
I				
II				
III				
IV				
V				
VI				
VII				
VIII				

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w wariantach z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Xeljanz wnioski z analizy podstawowej są stabilne, mianowicie:

- tofacytynib generuje wyższe wydatki w porównaniu z IFX i VDZ.

Wyniki analizy wrażliwości bez RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 140. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P, bez RSS)

Nr wariantu	Wariant AW	Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
-		TOF		
		IFX		
		VDZ		

Nr wariantu	Wariant AW	Strategia leczenia	Koszty [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
I		TOF		
		IFX		
		VDZ		
II		TOF		
		IFX		
		VDZ		
III		TOF		
		IFX		
		VDZ		
IV		TOF		
		IFX		
		VDZ		
V		TOF		
		IFX		
		VDZ		
VI		TOF		
		IFX		
		VDZ		
VII		TOF		
		IFX		
		VDZ		
VIII		TOF		
		IFX		
		VDZ		

W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe otrzymane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Tabela 141. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów – progowa cena netto za opakowanie (bez RSS, PPP)

Wariant analizy wrażliwości	TOF vs IFX [PLN/opak.]		TOF vs VDZ [PLN/opak.]	
	Xeljanz (56 tabl. × 5 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 10 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 5 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 10 mg)
I				
II				
III				
IV				
V				
VI				
VII				
VIII				

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w wariantach bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Xeljanz wnioski z analizy podstawowej są stabilne, mianowicie:

- tofacytynib generuje wyższe wydatki w porównaniu z IFX i VDZ.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 142. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór infliksymabu oraz wedolizumabu jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii. Uwagi dot. zastosowanej techniki analitycznej przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (PPP) są zatem równe oszacowaniom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (PPP+P).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny. W ramach przeglądu odnaleziono badania bezpośrednio porównujące TOF z placebo, w których dla większości analizowanych punktów wykazano IS przewagę TOF. Natomiast w oparciu o przegląd systematyczny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tofacytynib z pozostałymi komparatorami. W związku z tym Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie tofacytynibu z infliksymabem i wedolizumabem przez placebo. [Redacted text]
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy analizy. Horyzont ten jest odpowiedni dla przyjętej techniki analitycznej (CMA).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęcie 12 miesięcznego horyzontu analizy nie dyskontowano kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach Wnioskodawcy wartość użyteczności równa 0,66 została zaczerpnięta z pracy Poole 2010, która została włączona do przeglądu Malinowski 2016
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia i założenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

- „W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TOF z refundowanymi w polskich warunkach lekami biologicznymi w programie lekowym (IFX, VDZ). Z tego powodu konieczne

było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością.”

- „Ze względu na sposób dawkowania IFX w przeliczeniu na masę ciała w analizie przyjęto średnią masę ciała chorych na WZJG z wiarygodnego źródła, [REDAKTOWANE]. Z drugiej strony każde przyjęcie średniej wartości w analizie ekonomicznej wiąże się z niepewnością, w związku z czym parametr ten został przetestowany w ramach analizie wrażliwości – nie zmieniło to wnioskowania z analizy.”
- „Koszty jednostkowe leków aktualnie finansowanych w ramach programu lekowego leczenia WZJG (program lekowy B.55.) przyjęto w oparciu o analizę danych NFZ informujących o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań za okres 06.-09.2018 dla VDZ oraz 07.-09.2018 dla IFX. Uwzględnienie danych NFZ pozwoliło uwzględnić realną kwotę refundacji za leki dostępne w programie lekowym leczenia WZJG. Analiza średniej miesięcznej kwoty refundacji za opakowania jednostkowe poszczególnych leków wskazuje na nieznaczne wahania, 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 analizie 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 wyższe wydatki w porównaniu z komparatorami.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej stwierdzającej, iż „porównywane produkty lecznicze nie różnią się pod względem skuteczności leczenia, wobec czego do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. cost-minimization analysis)”. Ponadto Wnioskodawca stwierdził, że w analizie klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie pomiędzy tofacytynibem i komparatorami (infliksymab, wedolizumab) w ocenie kluczowych punktów końcowych takich jak występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

[REDAKTOWANE] Ponadto zarówno w analizach Wnioskodawcy opiniowanych przez NICE jak i CADTH Wnioskodawca wybrał analizę użyteczności kosztowej jako technikę analityczną, co stanowi dodatkowy argument na rzecz przeprowadzenie analizy w postaci CUA.

Model Wnioskodawcy zakłada, iż 100% pacjentów zarówno w ramieniu interwencji jak i infliksymabu i wedolizumabu kontynuuje leczenie [REDAKTOWANE], podczas gdy w badaniu głównym OCTAVE około 60% pacjentów odpowiadało na leczenie po okresie indukcyjnym. Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego „(...) leczenie podtrzymujące powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy (...)”. Jednakże biorąc pod uwagę zastosowaną technikę analityczną CMA jest mało prawdopodobne, aby powyższe założenie wpływało na wyniki analizy, co zostało przetestowane przez Wnioskodawcę w [REDAKTOWANE]

Wybór komparatorów

Wybór infliksymabu oraz wedolizumabu jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy na poziomie 12 miesięcy uzasadniając, że opcje terapeutyczne (interwencja i komparatory) nie różnią się pod względem skuteczności, a ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam, dlatego też zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym nie jest konieczna. Długość horyzontu jest zgodna z założeniami PL.

ChPL dla tofacytynibu umożliwia ponowne przeprowadzenie leczenia indukcyjnego „U pacjentów, u których leczenie zostało przerwane, można rozważyć jego wznowienie. U pacjentów z utratą odpowiedzi można rozważyć ponowne przeprowadzenie leczenia indukującego tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych okres przerwy w leczeniu nie przekraczał roku. Skuteczność można odzyskać do 8. tygodnia, stosując tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę”

W analizach przedłożonych w Anglii i Kanadzie, dotyczących refundacji tofacytynibu, w opinii odpowiednio NICE i CADTH uznano, iż dożywotni horyzont czasowy jest odpowiedni, gdyż pozwala na prawidłowe obliczenie wszystkich kosztów i jakości życia. Jednocześnie zaznaczono, iż założona skuteczność [redacted] fazy podtrzymania utrzymuje się przez resztę horyzontu czasowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Skuteczność

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących tofacytynib z wybranymi komparatorami (infliksymabem, wedolizumabem).

Koszty

Ze względu na fakt, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów to wydatki z perspektyw płatnika publicznego są równe wydatkom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Zużycie leków (TOF, IFX, VDZ) Wnioskodawca oszacował na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych oraz treści programu lekowego. Informacje o koszcie leku Xeljanz zostały dostarczone przez Wnioskodawcę. Koszt infliksymabu oraz wedolizumabu został oszacowany na podstawie danych sprawozdawczych NFZ dotyczących wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w programach zdrowotnych lekowych (NFZ DGL 2018).

Biorąc pod uwagę najnowszy Komunikat DGL, dotyczący wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii, obniżeniu uległ koszt ponoszony przez NFZ na refundowanie infliksymabu w porównaniu do kosztu oszacowanego przez Wnioskodawcę (obniżenie ceny z 1 004,45 PLN/100 mg do 785,77 PLN/100 mg). W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku infliksymab zgodnie z aktualnym Komunikatem DGL dotyczący wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r.

Koszty podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego oszacowano zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

W przypadku refundacji leku Xeljanz Wnioskodawca zobowiązał się do zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

W związku z brakiem istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz w częstości występowania zakażeń ogółem Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych wskazując, iż są to koszty nieróżniące.

Analiza Wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany parametrów refundacyjnych takich jak np.: schemat dawkowania TOF czy VDZ, koszt jednostkowy IFX czy masa ciała chorych na WZJG.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

W ramach walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych bazach danych. Walidację zewnętrzną dotyczyła jedynie wyników wyrażonych w kosztach. W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł dwa badania ekonomiczne Wu 2018 oraz Milev 2018. W badaniu Wu 2018 porównywano kilka sekwencji leczenia, z kolei w analizie Milev 2018 porównywano koszty leczenia sekwencji terapii (z/bez TOF), a wyniki podawano w przeliczeniu na miesiąc na pacjenta. Wnioskodawca obu badań nie włączył do analizy uzasadniają, iż są one opracowaniami zagranicznymi z kosztami specyficznymi dla danego kraju oraz płatnika, a także, iż do badań włączono chorych na WZJG w umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia, podczas gdy populację docelową w niniejszej analizie stanowią chorzy z ciężką postacią WZJG.

Ponadto Wnioskodawca uznał, iż nie było również zasadne przeprowadzenie porównania założeń w przedłożonej analizie z założeniami przyjętymi w odnalezionych analizach zagranicznych gdyż w przedłożonej analizie zastosowano minimalizację kosztów, w której oszacowano koszty stosowania technologii medycznych bez modelowania przeżycia.

Wnioskodawca uznał, iż przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową TOF stosowanego u chorych na WZJG nie dostarczył polskich danych empirycznych w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników wyrażonych w kosztach.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku infliksymab zgodnie z aktualnym Komunikatem DGL dotyczący wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r.

Biorąc pod uwagę najnowszy Komunikat DGL, dotyczący wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii, obniżeniu uległ koszt ponoszony przez NFZ na refundowanie infliksymabu w porównaniu do kosztu oszacowanego przez Wnioskodawcę (obniżenie ceny z 1 004,45 PLN/100 mg do 785,77 PLN/100 mg). Pozostałe założenia Wnioskodawcy nie uległy zmianom. Obliczenia wykonano w modelu przekazanym przez Wnioskodawcę. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku infliksymab zgodnie z aktualnym Komunikatem DGL dotyczący wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r.

Biorąc pod uwagę najnowszy Komunikat DGL, dotyczący wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii, obniżeniu uległ koszt ponoszony przez NFZ na refundowanie infliksymabu w porównaniu do kosztu oszacowanego przez Wnioskodawcę (obniżenie ceny z 1 004,45 PLN/100 mg do 785,77 PLN/100 mg). W związku ze zmianą ceny infliksymabu również cena progowa tofacytynibu dla porównania z infliksymabem uległa zmianie. Pozostałe założenia Wnioskodawcy nie uległy zmianom. Obliczenia wykonano w modelu przekazanym przez Wnioskodawcę. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 143. Obliczenia własne Agencji – analiza podstawowa i analiza progowa

z RSS					
PPP/PPP+P	Średnia koszt [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Xeljanz vs komparator	Cena progowa [PLN /5 mg tabl.]	Cena progowa [PLN /10 mg tabl.]
Xe janz (TOF) z RSS					
IFX					
bez RSS					
PPP/PPP+P	Średnia koszt [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Xeljanz vs komparator	Cena progowa [PLN /5 mg tabl.]	Cena progowa [PLN /10 mg tabl.]
Xe janz (TOF) bez RSS					
IFX					

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku tofacytynibu (Xeljanz) w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej stwierdzającej, iż „porównywane produkty lecznicze nie różnią się pod względem skuteczności leczenia, wobec czego do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. cost-minimization analysis)”. Ponadto Wnioskodawca stwierdził, że w analizie klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie pomiędzy tofacytynibem i komparatorami (infliksymab, wedolizumab) w ocenie kluczowych punktów końcowych takich jak występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ponadto zarówno w analizach Wnioskodawcy opiniowanych przez NICE jak i CADTH Wnioskodawca wybrał analizę użyteczności kosztowej jako technikę analityczną, co stanowi dodatkowy argument na rzecz przeprowadzenia analizy w postaci CUA.

Jako komparatory dla rozważanej interwencji – Xeljanz (tofacytynib) Wnioskodawca wybrał infliksymab (IFX, Flixabi, Inflectra, Remisma) i wedolizumab (VDZ, Entyvio) leki objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.55.

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 analizy według Wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji tofacytynibu (Xeljanz) w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.),
lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.”

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Mając na uwadze wnioskowany sposób finansowania leku (w ramach programu lekowego), świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2020-2021).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) ze środków publicznych w ramach odrębnej grupy limitowej, poprzez dopisanie tofacytynibu do istniejącego programu lekowego leczenia pacjentów z WZJG (B.55).

Scenariusze

Scenariusz istniejący

W scenariuszu tym założono brak refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Pacjenci z WZJG leczeni są w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie Pacjentów z Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” jednym z obecnie refundowanych leków: infliksymabem lub wedolizumabem. Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach funkcjonującego programu lekowego Wnioskodawca oszacował na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono refundację preparatu Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu WZJG w ramach istniejącego programu lekowego. W scenariuszu tym tofacytynib przejmie udziały każdego z leków obecnie stosowanych w ramach programu lekowego leczenia WZJG (infliksymab, wedolizumab). Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w scenariuszu nowym Wnioskodawca oszacował na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z: kosztem tofacytynibu i infliksymabu, liczebnością pacjento-terapii, masą ciała pacjentów (dot. dawkowania IFX), udziałami TOF, IFX i VDZ w rozważanych scenariuszach, kosztem podania IFX, kosztem diagnostyki, schematem dawkowania TOF i VDZ oraz możliwością przedwczesnego zakończenia leczenia. Na podstawie oszacowań analizy wrażliwości wyróżniono warianty skrajne – minimalny oraz maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów w wieku powyżej 18 r.ż. cierpiących na WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.) lub nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną – zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- wyznaczono liczbę pacjentów aktywnie leczonych w ramach funkcjonującego programu lekowego leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w oparciu o dane pochodzące z Uchwał Rady NFZ lat 2014-2018 (kryteria włączenia i kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do funkcjonującego programu lekowego oraz UPL są tożsame, za wyjątkiem możliwości leczenia infliksymabem pacjentów powyżej 6 r.ż.);
- [redacted]
- założono, iż oszacowana liczebność populacji odpowiada liczbie pełnych rocznych pacjento-terapii w programie, a także, że wprowadzenie do programu lekowego nowej substancji czynnej nie będzie wpływało na ogólną liczbę chorych leczonych w programie;
- [redacted]
- podstawą do wyznaczenia udziału pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w scenariuszu istniejącym i nowym były wyniki uzyskane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

Szczegółowe wyniki oszacowań Wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 144. Odsetek pacjentów leczonych w ramach UPL leczenia WZJG w scenariuszu istniejącym i nowym

Lek	Scenariusz istniejący [liczba pacjento-terapii / udział]		Scenariusz nowy [liczba pacjento-terapii / udział]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
TOF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IFX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VDZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących bezpośrednich kosztów medycznych różnicujących oceniane technologie medyczne:

- koszt wnioskowanego leku;
- koszt technologii opcjonalnych;
- koszt podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej (przedstawione w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu”). Dawkę w jednym podaniu oraz liczbę podań w roku wyznaczono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Koszt preparatu Xeljanz wyznaczono na podstawie danych Wnioskodawcy, natomiast koszt technologii opcjonalnych wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ oraz komunikatów DGL aktualnych na dzień złożenia wniosku. Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych założono również, iż tofacytynib podawany będzie w trybie ambulatoryjnym (podanie doustne), a infliksymab i wedolizumab podawany będzie w ramach świadczenia związanego z hospitalizacją (podanie we wlewie dożylnym). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 145. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty

Parametr	Wartość		Źródło
Koszt wnioskowanego leku - Xeljanz (tofacytynib) [PLN]			
Cena hurtowa brutto / 5 mg tabl. z RSS/ bez RSS	[REDACTED]		[REDACTED]
Cena hurtowa brutto / 10 mg tabl. z RSS/ bez RSS	[REDACTED]		
Roczny koszt leczenia z RSS/ bez RSS	[REDACTED]		Oszacowania Wnioskodawcy
Koszt technologii opcjonalnych [PLN]			
Infl ksymab	fiol. 100 mg	1 004,45	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie odpowiednich ChPL, Obwieszczenia MZ z 31.10.2018 r., komunikatów DGL za okres 01-09.2018 r.
	Roczny koszt leczenia	[REDACTED]	
Wedolizumab	fiol. 300 mg	3 324,99	
	Roczny koszt leczenia	[REDACTED]	
Koszt podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia [PLN]			
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z WZJG za 1 rok	865,28		Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (NFZ 124/2018)
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16		
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	486,72		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 146. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 147. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt całkowity TOF	■	■	■	■
w tym: substancja czynna	■	■	■	■
Koszty całkowite IFX i VDZ	■	■	■	■
<u>Koszty sumaryczne</u>	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszt całkowity TOF	■	■	■	■
w tym: substancja czynna	■	■	■	■
Koszty całkowite IFX i VDZ	■	■	■	■
<u>Koszty sumaryczne</u>	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszt całkowity TOF	■	■	■	■
w tym: substancja czynna	■	■	■	■
Koszty całkowite IFX i VDZ	■	■	■	■
<u>Koszty sumaryczne</u>	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 148. 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/?	Wnioskodawca przyjął, iż liczba pacjento-terapii (pełnych kuracji) chorych z WZJG włączanych do uzgodnionego programu lekowego będzie wynosić ■ odpowiednio w kolejnych latach analizy. Na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych założono, iż w pierwszym roku analizy ■ pacjentów z populacji docelowej leczonych będzie tofacytynibem. Uwagi dot. liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2020-2021). Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Podstawą do wyznaczenia udziału pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w scenariuszu istniejącym i nowym były wyniki uzyskane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród trzech ekspertów klinicznych. Skutkuje to prognozowanym udziałem preparatu Xeljanz na poziomie [redacted] odpowiednio dla kolejnych lat analizy. Wg opinii prof. dr hab. Jarosława Reguły - Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii: „W 2018 roku leczono w Polsce około 750 osób z WZJG. Prawdopodobnie tofacytynib otrzyma początkowo nie więcej niż 150-200 osób rocznie, z biegiem czasu więcej”, co wskazuje na ok. 20-27% udział preparatu Xeljanz.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto leki obecnie stosowane w ramach programu lekowego B.55 stosowane w leczeniu WZJG, tj.: infl ksymb i wedolizumab.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Uwagi zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	[redacted] Należy jednak mieć na uwadze, iż w analizie Wnioskodawcy nie brano pod uwagę możliwości przerwania terapii po okresie indukcji odpowiedzi.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Założono refundację preparatu Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu WZJG, w ramach nowej grupy limitowej, na podstawie obecnego stanu, w którym „każdy z leków finansowanych w ramach programu lekowego B.55. tworzy odrębną grupę limitową mimo, że skuteczność tych leków jest podobna”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości. Na podstawie oszacowań analizy wrażliwości wyróżniono warianty skrajne.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wg Wnioskodawcy:

- „W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TOF z refundowanymi w polskich warunkach lekami biologicznymi w programie lekowym (IFX, VDZ). Z tego powodu konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością.”
- „Ze względu na sposób dawkowania IFX w przeliczeniu na masę ciała w analizie przyjęto średnią masę ciała chorych na WZJG z [redacted]. Z drugiej strony każde przyjęcie średniej wartości w analizie ekonomicznej wiąże się z niepewnością, w związku z czym parametr ten został przetestowany w ramach analizie wrażliwości – nie zmieniło to wnioskowania z analizy.”

- „Do oszacowania przyszłych udziałów leków wykorzystano prognozy co zawsze wiąże się z nieuniknioną niepewnością, w związku z czym w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne udziały wskazane przez specjalistów z dziedziny gastrologii, którzy na co dzień zajmują się leczeniem chorych w na WZJG w ramach programu lekowego (wnioskowanie z analizy nie uległo zmianie).”
- „Koszty jednostkowe leków aktualnie finansowanych w ramach programu lekowego leczenia WZJG (program lekowy B.55.) przyjęto w oparciu o analizę danych NFZ informujących o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań za okres 06.-09.2018 dla VDZ oraz 07.-09.2018 dla IFX. Uwzględnienie danych NFZ pozwoliło uwzględnić realną kwotę refundacji za leki dostępne w programie lekowym leczenia WZJG. Analiza średniej miesięcznej kwoty refundacji za opakowania jednostkowe poszczególnych leków wskazuje na nieznaczne wahania (Rozdział 4.7.1 oraz Rozdział 28.3), 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 wpływu na budżet są stabilne.”

wnioskowanie z wyników analizy wrażliwości było spójne z wynikami analizy podstawowej.”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów w wieku powyżej 18 r.ż. cierpiących na WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.) lub nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną – zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej

Na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych Wnioskodawca przyjął, iż liczba pacjento-terapii (pełnych kuracji) chorych z WZJG włączanych do uzgodnionego programu lekowego będzie wynosić [redacted] odpowiednio w kolejnych latach analizy.

Biorąc pod uwagę dane NFZ przekazane Agencji dotyczące całkowitej ilości zrefundowanych miligramów infliksymabu i wedolizumabu w ramach programu lekowego B.55 (patrz rozdz. 15. „Załączniki”), u dorosłych pacjentów w 2018 r. oraz na podstawie oszacowanego przez Wnioskodawcę zużycia leków na jedną pełną roczną terapię można wyznaczyć teoretyczną liczbę pełnych kuracji zrefundowanych przez NFZ – tj. ok. 325 pacjento-terapii [INF: 266,8 (797 334,3 mg / 2989 mg/terapię) + VDZ: 57,9 (138 885 mg / 2400 mg/terapię)].

Wnioskodawca dla 2018 r. prognozuje, iż NFZ zrefunduje [redacted], tym samym biorąc powyższe pod uwagę można stwierdzić, [redacted].

Z kolei liczebność pacjentów objętych programem wskazana w Uchwałach Rady NFZ za IV kwartał 2018 r. wynosi: 618 (podanie infliksymabu) i 142 (podanie wedolizumabu), należy mieć na uwadze, że wartości te dotyczą pacjentów, u których w danym roku zastosowano co najmniej jedną dawkę substancji czynnych realizowanych w programie.

W analizie wpływu na budżet Wnioskodawca założył, że wprowadzenie do programu lekowego nowej substancji czynnej nie będzie wpływało na ogólną liczbę chorych leczonych w programie. Brak uwzględnienia rozszerzenia populacji po wprowadzeniu dodatkowej opcji terapeutycznej wydaje się niezasadne ze względu na możliwość zastosowania kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii infliksymabem i wedolizumabem. Również droga podania tofacytynibu (podanie doustne) może prowadzić do podjęcia leczenia u osób, u których droga dożylna (infliksymab i wedolizumab) jest nieakceptowalna.

Struktura modelu

Podstawą do wyznaczenia udziału pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w scenariuszu istniejącym i nowym były wyniki uzyskane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Wyniki uzyskane na podstawie opinii ekspertów cechuje niepewność,

Wskazuje to na duży wpływ na wyniki analizy założeń dotyczących udziału poszczególnych leków stosowanych w programie lekowym ze względu na różnice w oszacowanych kosztach terapii (patrz wyniki przedstawione w rozdziale 5.2.1. „Wyniki analizy podstawowej”). Biorąc pod uwagę, iż wedolizumab refundowany jest w leczeniu WZJG od 1 maja 2018 r. i dynamicznie rozwijający się udział poszczególnych leków stosowanych w programie lekowym istnieje trudność w określeniu przyszłego udziału poszczególnych leków stosowanych w programie lekowym leczenia WZJG.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej przyjęto, pacjentów leczonych w programie lekowym to osoby w wieku poniżej 18 r.ż. Wg danych NFZ, przedstawionych w rozdziale 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”, obejmujących liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55, można oszacować, że w latach 2017-2019 leczonych było w programie odpowiednio 8%, 12% i 10% pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż. Założenia przyjęte przez Wnioskodawcę, biorąc pod uwagę

W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie tofacytynibu - 10 mg podawana doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym i 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym (zgodnie z ChPL Xeljanz). W charakterystyce przodku leczniczego Xeljanz wskazano także, iż „u niektórych pacjentów, na przykład u osób, u których leczenie antagonistami czynnika martwicy nowotworu (TNF) zakończyło się niepowodzeniem, należy rozważyć kontynuację dawki 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym w celu utrzymania korzyści terapeutycznych”. Biorąc pod uwagę, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, że tofacytynib byłby dołączony do programu, w którym obecnie są leczeni pacjenci za pomocą infliksymabu, liczba pacjentów, u których intensywnie leczenie byłoby wskazane może być znaczna.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Xeljanz. Wg opinii Agencji, zgodnie z zapisami art. 15 ustawy o refundacji, lek Xeljanz powinien refundowany w ramach wspólnej grupy limitowej, ze względu na deklarowany podobny uzyskiwany efekt zdrowotny pomimo odmiennego mechanizmu działania leku w stosunku do technologii opcjonalnych. Aktualnie każdy z leków finansowanych w ramach programu lekowego B.55. tworzy odrębną grupę limitową.

Koszty

Wnioskodawca w ramach szacowania kosztów technologii alternatywnych posługiwał się obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 31 października 2018 r. oraz danymi z komunikatów NFZ DGL z okresu 01-09.2018 r. Wykorzystane dokumenty były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. obniżeniu uległa wysokość limitu finansowania (WLF) infliksymabu w porównaniu WLF przedstawionego z obwieszczeniu aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (obniżka z 1048,95 PLN do 986,58 PLN z opak. 100 mg).

Natomiast biorąc pod uwagę najnowszy Komunikat DGL, dotyczący wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii, obniżeniu uległ koszt ponoszony przez NFZ na refundowanie infliksymabu w porównaniu do kosztu oszacowanego przez Wnioskodawcę (obniżenie ceny z 1 004,45 PLN/100 mg do 785,77 PLN/100 mg). Oszacowania z wykorzystaniem niższej ceny infliksymabu przedstawiono w rozdziale 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji”.

Koszt produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) zgodnie z aktualnym Komunikatem DGL nie uległ zmianie w stosunku do kosztu wedolizumabu oszacowanego przez Wnioskodawcę.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono poszczególne warianty testowane w analizie wrażliwości oraz wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy.

Tabela 149. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA Wnioskodawcy

Wariant analizy	Wartość parametru / założenie w analizie wrażliwości	Wartość parametru / założenie w analizie podstawowej	Źródło
1	Cena netto leku Xeljanz		
2	Cena leku Xeljanz		
3			
4			
5			
6			
7	masa ciała		
8	masa ciała		
9	Udziały TOF, IFX i VDZ w scenariuszu istniejącym i nowym.		
10	Udziały TOF, IFX i VDZ w scenariuszu istniejącym i nowym.		
11	Udziały TOF, IFX i VDZ w scenariuszu istniejącym i nowym.		
12	Koszt jednostkowy IFX: 1 065,47 PLN/100 mg koszt jednostkowy infliksymabu.	1 004,45 PLN/ 100 mg koszt infl ksymbabu oszacowano na podstawie danych NFZ DGL z okresu 07-09.2018 r.	Oszacowanie na podstawie komunikatów NFZ DGL z okresu 01-09.2018.

Wariant analizy	Wartość parametru / założenie w analizie wrażliwości	Wartość parametru / założenie w analizie podstawowej	Źródło
13	Koszt podania IFX oraz koszt diagnostyki w programie B.55. Koszt diagnostyki: 1 367,14 PLN; Koszt jednorazowego podania IFX: 681,41 PLN.	Koszt diagnostyki: 865,25 PLN; Koszt jednorazowego podania IFX: 486,72 PLN.	Założono, że 5% chorych otrzyma lek Flixabi w programie lekowym B.55., z uwzględnieniem wartości współczynnika korygującego. Zgodnie z zarządzeniem nr 98/2018/ DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r.
14			
15	Schemat dawkowania TOF.		
16	Schemat dawkowania VDZ. Zwiększenie liczby podań leku do 9, wówczas horyzont analizy będzie wynosił 54 tygodnie.	W ciągu roku chory otrzyma 8 dawek wedolizumabu w wielkości 300 mg, każdorazowo podanie leku odbędzie się w czasie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego.	Zapisy programu lekowego leczenia WZJG
17	Możliwość przedwczesnego zakończenia leczenia TOF, IFX i VDZ.		

Tabela 150. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości - koszty inkrementalne [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy				
Koszt TOF (substancja czynna)				
Koszty sumaryczne				
[Redacted]				
Koszt TOF (substancja czynna)				
Koszty sumaryczne				
[Redacted]				
Koszt TOF (substancja czynna)				
Koszty sumaryczne				
[Redacted]				
Koszt TOF (substancja czynna)				
Koszty sumaryczne				
[Redacted]				
Koszt TOF (substancja czynna)				
Koszty sumaryczne				
[Redacted]				
Koszt TOF (substancja czynna)				
Koszty sumaryczne				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku infliksymab zgodnie z aktualnym Komunikatem DGL dotyczącym wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r.

Biorąc pod uwagę najnowszy Komunikat DGL, dotyczący wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii, obniżeniu uległ koszt ponoszony przez NFZ na refundowanie infliksymabu w porównaniu do kosztu oszacowanego przez Wnioskodawcę (obniżenie ceny z 1 004,45 PLN/100 mg do 785,77 PLN/100 mg). Pozostałe założenia Wnioskodawcy nie uległy zmianom. Obliczenia wykonano w modelu przekazanym przez Wnioskodawcę. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 151. Wyniki analizy wpływu na budżet - oszacowania AOTMiT [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt całkowity TOF	■	■	■	■
w tym: substancja czynna	■	■	■	■
Koszty całkowite IFX i VDZ	■	■	■	■
<u>Koszty sumaryczne</u>	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszt całkowity TOF	■	■	■	■
w tym: substancja czynna	■	■	■	■
Koszty całkowite IFX i VDZ	■	■	■	■
<u>Koszty sumaryczne</u>	■	■	■	■
Koszty inkrementalne (różnica względem analizy podstawowej Wnioskodawcy %)				
Koszt całkowity TOF	■	■	■	■
w tym: substancja czynna	■	■	■	■
Koszty całkowite IFX i VDZ	■	■	■	■
<u>Koszty sumaryczne</u>	■	■	■	■

6.4. Komentarz Agencji

[REDACTED]

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty komparatorów oraz założenia odnośnie liczby pacjentów włączanych do programu lekowego.

Przyjęcie kosztu infliksymabu na podstawie Komunikatu DGL dotyczącego wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r. w ramach obliczeń własnych Agencji, wpływa na zwiększenie kosztów płatnika publicznego w zakresie od [REDACTED] w zależności od przyjętego scenariusza i roku analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet (lata 2020-2021), z perspektywy płatnika publicznego, biorąc pod uwagę wyniki AWB.



Tabela 153. Wyniki analizy racjonalizacyjnej Wnioskodawcy



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni

Tabela 154. Uwagi do proponowanego programu lekowego według ekspertów klinicznych

Część programu	Uwagi	
	Prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Mirosław Jarosz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Kryteria włączenia	<p>W maju 2019 po uzyskaniu wyników cząstkowej analizy toczącego się badania u pacjentów z RZS European Medicine Agency opublikowała raport, w którym zawarła przeciwwskazania do stosowania tofacitinibu w dawce 2 x 10 mg:</p> <p>Wersja oryginalna angielska:</p> <p><input type="checkbox"/> While an in-depth review of these risks is ongoing, doctors must not prescribe the 10 mg twice daily dose in patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • with heart failure • with inherited coagulation disorders • who have had venous thromboembolism, either deep venous thrombosis or pulmonary embolism • who use combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy • with malignancy • who are undergoing major surgery <p><input type="checkbox"/> Additionally, other risk factors to be considered when prescribing tofacitinib 10 mg twice daily include age, obesity (BMI>30), smoking and immobilization</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs#comment-32697</p> <p>Wersja polska powyższego tekstu (przytoczyłem wersję angielską bo tłumaczenie może nie oddać precyzyjnie powyższego fragmentu raportu:</p> <p>Dogłębna analiza ryzyka stosowania tofacytynibu trwa. Przy aktualnym stanie wiedzy lekarzom nie wolno przepisywać tofacytynibu w dawce 10mg dwa razy dziennie u następujących pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z niewydolnością serca - z wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia - które przebyły zyna hcorobe zakrzepowo-zatorową, zarówno dotyczącą żył głębokich jak i zatorowość płucną - które stosują doustne leki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą - z nowotworami - które mają planowane duże zabiegi chirurgiczne <p>Dodatkowo, inne czynniki ryzyka, które powinny być brane pod uwagę przy przepisywaniu tofacytynibu 10 mg dwa razy dziennie to także: wiek, otyłość (> 30 BMI), palenie papierosów i unieruchomienie.</p> <p>Wymienione sytuacje powinny się znaleźć w kryteriach stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie.</p>	<p>Dodać umiarkowaną do wyszczególnionej ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – zgodnie ze wskazaniami</p>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<p>Ciąża lub kamienie piersią nie stanowią przeciwwskazania do stosowania infliksymabu. W najnowszych wytycznych można rozważyć przerwanie leczenia w trzecim trymestrze ciąży, ale nie jest to bezwzględnie konieczne. Utrzymywanie tego zapisu w programie terapeutycznym stanowi dyskryminację kobiet w okresie rozrodczym.</p> <p>Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, Friedman S, Kane S, Manthey J, Sauberan J, Stone J, Jain R. Gastroenterology. 2019 Apr;156(5):1508-1524</p>	
Okres leczenia w programie	<p>Uwaga dotycząca innych leków wymienionych w programie: nawrót choroby po planowym zakończeniu leczenia w ramach programu i powtórne uzyskanie odpowiedzi na ten sam lek (infliksymab lub wedolizumab) są wskazaniem do kontynuacji tego leczenia, dopóki jest tolerowane i skuteczne. Innymi słowy, II kurs leczenia nie powinien być przerywany po 12 miesiącach.</p>	
Zakończenie leczenia w programie	Jak wyżej	

Część programu	Uwagi	
	Prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Mirosław Jarosz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Schemat dawkowanie leku w programie	Bez uwag	
Badania przy kwalifikacji	Uwaga praktyczna: punkt 19 , ważny łatwo przeoczyć, bo jako jedyny został przeniesiony na następną kartkę. Koniecznie wstawić do ramki na pierwszej stronie.	
Monitorowanie leczenia	Zgodnie z wspomnianym wyżej komunikatem EMA Patients receiving tofacitinib, irrespective of <u>indication</u> , should be monitored for the signs and symptoms of pulmonary embolism, and be advised to seek medical attention immediately if they experience them. Tłumaczenie: pacjenci otrzymujący tofacytynib, niezależnie od wskazań , powinni być monitorowani w kierunku objawów z wywiadu i z badania przedmiotowego świadczących o zatorowości płucnej, i powinni być poinformowani o konieczności poszukiwania pomocy lekarskiej gdyby takie objawy wystąpiły.	Monitorowanie leczenia: morfologia z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych (stosowna modyfikacja leczenia w razie limfocytopenii, granulocytopenii i spadku stężenia hemoglobiny)

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Xeljanz (tofacytynib) we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego, 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/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.06.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Xeljanz i tofacitinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (CADTH 2019, HAS 2019, SMC 2019, NICE 2018), zwraca się w nich uwagę na korzyści ze stosowania leku Xeljanz w leczeniu WZJG. W rekomendacji pozytywnej HAS 2019 zaleca się finansowanie tofacytynibu w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i anty-TNF- α . W rekomendacji warunkowo pozytywnej CADTH 2019 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

W rekomendacji IQWIG 2018 wskazano, iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, iż produkt Xeljanz spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Na stronie NCPE wskazano na potrzebę pełnej oceny HTA. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 155. Rekomendacje refundacyjne dla Xeljanz (tofacytynib)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019	Komitet ekspertów CDEC (ang. Canadian Drug Expert Committee) rekomenduje finansowanie tofacytynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego, jeśli spełnione zostaną następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> • Koszt planu leczenia WZJG za pomocą tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę nie przekroczy kosztów planu leczenia WZJG najmniej kosztownym biologicznym inhibitorem TNF-α; • Leczenie indukujące WZJG tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę należy ocenić po 8 tygodniach leczenia i przerwać, jeśli odpowiedź kliniczna nie zostanie osiągnięta; • Przepisywanie tofacytynibu w leczeniu WZJG należy ograniczyć do gastroenterologów.
HAS 2019	Wnioski Komisji: Komisja uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Xeljanz w leczeniu czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jest wysoka u pacjentów, u których zawiodły (niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja) konwencjonalne leki (salicylany, kortykosteroidy i leki immunosupresyjne), jak i terapia anty-TNF. Komisja wydaje przychylną opinię w sprawie włączenia leku Xeljanz do wykazu leków refundowanych w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego czynnego WZJG u dorosłych pacjentów, z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego i leczenia biologicznego, stosowanego w dawkach zgodnych z zarejestrowanym wskazaniem. Komisja uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania leku Xeljanz w leczeniu czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jest niewystarczająca, aby uzasadnić refundowanie leku u pacjentów z nieodpowiednią reakcją, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego (tj. pacjentów nieleczonych wcześniej TNF) w odniesieniu do istniejących alternatyw. Komitet ds. Przejrzystości uważa, że Xeljanz (tofacytynib) zapewnia niewielką poprawę rzeczywistej korzyści u pacjentów z aktywnym, umiarkowanym lub ciężkim WZJG w przypadku niepowodzenia (niewystarczającej odpowiedzi, utraty odpowiedzi lub nietolerancji) konwencjonalnego leczenia i anty-TNF.
SMC 2019	Tofacytyn b (Xeljanz) został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland. Wskazanie będące przedmiotem oceny: leczenie dorosłych pacjentów z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego. W badaniach III fazy tofacytynib wykazał wyższość w stosunku do placebo w indukcji i podtrzymywaniu remisji u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	Rekomendacja SMC uwzględnia korzyści systemu z dostępu pacjentów ze zniżki ustalonej w ramach PAS (ang. patient access scheme), która poprawia użyteczność kosztową tofacetynybu. Rekomendacja ta zależy od stałej dostępności PAS w ramach NHS Scotland lub od ceny katalogowej równoważnej lub niższej.
AWMSG 2018	Produkt spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.
IQWIG 2018	<p>Korzyść z terapii tofacetynybem rozważano biorąc pod uwagę dwa wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Pacjenci, którzy nieodpowiednio zareagowali, nie reagują lub nietolerują lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej. Odpowiednia terapia porównawcza: antagonistą TNF-α (adalimumab lub infliksymab lub golimumab). Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: dodatkowa korzyść nie została udowodniona. o Pacjenci, którzy nieodpowiednio zareagowali na czynnik biologiczny, taki jak antagonistą TNF-α lub inhibitor integryny, nie reagują już lub nie tolerują odpowiedniego leczenia. Odpowiednia terapia porównawcza: antagonistą TNF-α (adalimumab lub infliksymab lub golimumab) lub inhibitor integryny (wedolizumab). Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: dodatkowa korzyść nie została udowodniona.
NCPE 2018	<p>Wynik szybkiego przeglądu:</p> <p>Zalecana jest pełna ocena HTA, aby ocenić skuteczność kliniczną i efektywność kosztową tofacetynybu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do aktualnie dostępnych terapii.</p>
NICE 2018	<p>NICE rekomenduje finansowanie tofacetynybu zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcja terapeutyczna, w leczeniu czynnej postaci WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego, pod warunkiem zapewnienia przez firmę zniżki ustalonej w ramach ustaleń handlowych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z badań klinicznych wskazują, że tofacetynyb jest bardziej skuteczny niż placebo w leczeniu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Porównanie pośrednie sugeruje, że dla osób, które nie stosowały uprzednio inhibitora TNF-α, tofacetynyb jest bardziej skuteczny niż adalimumab i golimumab w leczeniu podtrzymującym. Dla osób, które były uprzednio leczone inhibitorami TNF-α, tofacetynyb jest bardziej skuteczny niż adalimumab w leczeniu indukującym. Nie zidentyfikowano innych istotnych statystycznie różnic między tofacetynybem a pozostałymi terapiami biologicznymi. • Na podstawie korzyści związanych ze zdrowiem i kosztów w porównaniu z terapią konwencjonalną i biologiczną, tofacetynyb jest rekomendowany jako użyteczna kosztowo terapia w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.

AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; **CADTH** - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** - Haute Autorité de santé; **IQWIG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NCPE** - National Centre for Pharmacoeconomics; **NICE** - The National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** - Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 156. Warunki finansowania wnioskowanego leku Xeljanz 5 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Tak	Poziom refundacji-75%	Nie
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Norwegia	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 02.07.2019 r.].
Źródło: Wniosek refundacyjny.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Xeljanz (tofacytynib) 5 mg jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej. Lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Tabela 157. Warunki finansowania wnioskowanego leku Xeljanz 10 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Norwegia	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	Poziom refundacji-100%	Nie
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 02.07.2019 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Xeljanz (tofacytynib) 10 mg jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej. Lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.05.2019, znak PLR.4600.4611.2018.PB.IV; PLR.4600.4610.2018.PB.IV (data wpłynięcia do AOTMiT 14.05.2019), 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 produktów leczniczych:

- Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl., EAN: 5415062342800;
- Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100.

Problem zdrowotny

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągłe zmiany w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarnin). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodzącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

- Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się w przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby. Oprócz tabletek mamy do dyspozycji także inne postacie 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.
- Doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy (GKS) (hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewk do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. hydrokortyzon, metyloprednizolon) są skutecznymi lekami w umiarkowanym wrzodzącym zapaleniu jelita grubego i pozwalają na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon stosuje się u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodzącego zapalenia jelita grubego.
- Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.
- W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciała monoklonalne - infliksymab.
- Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla tofacytynibu w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego, wnioskodawca przyjął placebo, infliksymab oraz wedolizumab.

Wybór infliksymabu oraz wedolizumabu jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Infliksymab oraz wedolizumab są obecnie refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu (TOF) przeprowadzono w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- porównanie bezpośrednio: PLC – badanie Sandborn 2012; OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain

Porównanie bezpośrednio TOF 10 mg BID vs PLC BID (Leczenie indukujące)

Odpowiedź na leczenie

➤ Odpowiedź kliniczna

W 8 tygodniu trwania próby Sandborn 2012 odpowiedź kliniczną na leczenie odnotowano u 20 pacjentów (61%) [(95% CI: 44; 77)] z grupy TOF 10 mg BID i 20 pacjentów (42% [(95% CI: 28; 56)] z grupy PBO BID, jednak korzyść względna wynikająca z osiągnięcia tego punktu końcowego dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID nie była istotna statystycznie (IS), RB = 1,45 (95% CI: 0,94; 2,24), p = 0,0901. Przeprowadzone przez autorów publikacji Sandborn 2012 i Pfizer 2014 analizy wrażliwości potwierdziły powyższe wnioskowanie.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi klinicznej w 8 tygodniu terapii w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było IS wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 0,83 (95% CI: 1,40; 2,38), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania OCTAVE Induction 1 i RB = 1,93 (95% CI: 1,42; 2,61), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania OCTAVE Induction 2. Analiza w oparciu o wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdza powyższe wnioskowanie, przy nieznacznie wyższych odsetkach chorych uzyskujących odpowiedź kliniczną, RB = 1,76 (95% CI: 1,37; 2,28), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania OCTAVE Induction 1 i RB = 1,97 (95% CI: 1,46; 2,65), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania OCTAVE Induction 2.

➤ Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

W 8 tygodniu trwania próby Sandborn 2012 odpowiedź kliniczną na leczenie odnotowano u zbliżonych odsetków chorych z grupy TOF 10 mg BID i PBO BID bez względu na wcześniejsze stosowanie lub nie leczenia anty-TNF, korzyść względna wynikająca z osiągnięcia tego punktu końcowego dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID nie była IS.

W przypadku prób OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie lub jego niepowodzenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej.

➤ Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo

Wyniki przeprowadzonych analiz dodatkowych wśród chorych z prób OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej. W przypadku analiz dla chorych z badania Sandborn 2012 odnotowane różnice między grupami nie były IS.

➤ Odpowiedź endoskopowa

Odpowiedź endoskopową po 8 tygodniach terapii odnotowano u wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID (67%) w porównaniu do PBO BID (46%), jednak odnotowane różnice nie były IS, RB = 1,45 (95% CI: 0,98; 2,15), p = 0,0603. Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmieniła wnioskowania.

Remisja

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 8 tygodniu terapii oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 2,26 (95% CI: 1,21; 4,21), NNT = 10 (95% CI: 7; 24), p = 0,0105 dla próby OCTAVE Induction 1 i RB = 4,63 (95% CI: 1,73; 12,42), NNT = 8 (95% CI: 6; 13), p = 0,0023 dla próby OCTAVE Induction 2. Odsetki chorych uzyskujących remisję w ocenie lokalnych badaczy były nieco wyższe dla obu prób – prawdopodobieństwo uzyskania tego punktu końcowego było ponad 13-krotnie wyższe dla próby OCTAVE Induction 1 i ponad 15-krotnie wyższe dla próby OCTAVE Induction 2 w ramieniu tofacytynibu w porównaniu do placebo.

➤ Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie lub jego niepowodzenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków odnotowano IS bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego remisja po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo.

➤ Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo

Wyniki przeprowadzonych analiz dodatkowych potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji.

➤ Remisja kliniczna

We wszystkich analizowanych próbach odsetek chorych uzyskujących remisję kliniczną był większy podczas leczenia tofacytynibem – w badaniach Sandborn 2012 i OCTAVE Induction 2 prawdopodobieństwo osiągnięcia

takiej poprawy było ponad 4,5-krotnie, a w próbie OCTAVE Induction 1 ponad 2-krotnie większe niż w grupie placebo.

➤ Remisja kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Znamienne różnice w częstości występowania remisji klinicznej dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID odnotowano wśród pacjentów z próby Sandborn 2012, którzy nie byli wcześniej leczeni terapią anty-TNF: RB = 2,80 (95% CI: 1,13; 6,94), NNT = 4 (95% CI: 2; 17), p = 0,0158 oraz pacjentów bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anty-TNF: RB = 3,25 (95% CI: 1,35; 7,84), NNT = 3 (95% CI: 2; 8), p = 0,0022. Również dla podgrupy pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF odnotowano IS wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej podczas terapii tofacytynibem vs placebo, 17,81 (95% CI: 1,10; 288,38), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0003.

➤ Remisja endoskopowa

Odnotowano IS bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego remisja endoskopowa po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo.

➤ Remisja objawów

Wśród chorych włączonych do próby OCTAVE Induction 2 zastosowanie TOF 10 BID wiązało się z 4-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania remisji objawów w porównaniu do PBO BID, RB = 4,00 (95% CI: 1,27; 12,63), NNT = 13 (95% CI: 9; 26), p = 0,0180.

➤ Remisja głęboka

Remisja głęboka – wynik uzyskany w skali Mayo ≤ 2 punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku > 1 punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z od-bytnicy i podskali badania endoskopowego równe 0. IS różnice odnotowano wśród chorych włączonych do próby OCTAVE Induction 1: zastosowanie TOF 10 BID wiązało się z ponad 16-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania remisji głębokiej w porównaniu do PBO BID, RB = 16,25 (95% CI: 1,00; 263,61), NNT = 16 (12; 25), p = 0,0499.

Wygojenie śluzówki jelita

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w 8 tygodniu terapii w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 2,01 (95% CI: 1,30; 3,10), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), p = 0,0016 dla badania OCTAVE Induction 1 i RB = 2,45 (95% CI: 1,44; 4,17), NNT = 6 (95% CI: 5; 11), p = 0,0010 dla badania OCTAVE Induction 2. Analiza w oparciu o wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdza powyższe wnioskowanie, przy nieznacznie wyższych odsetkach chorych, u których odnotowano wygojenie śluzówki, we wszystkich grupach.

➤ Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie lub jego niepowodzenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – IS bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego wygojenie śluzówki po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo odnotowano we wszystkich podgrupach z wyjątkiem chorych nieotrzymujących wcześniej leczenia anty-TNF i pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF wynikającym z pierwotnego braku odpowiedzi na tą terapię.

➤ Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo

Prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita w 8 tygodniu obserwacji było ponad 2-krotnie wyższe zarówno wśród pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali Mayo < 9 , jak i ≥ 9 wśród pacjentów włączonych do prób OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2, odpowiednio RB = 2,18 (95% CI: 1,40; 3,38), NNT = 5 (95% CI: 3; 8), p = 0,0005 i RB = 2,18 (95% CI: 1,32; 3,61), NNT = 9 (95% CI: 6; 17), p = 0,0025.

Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo

We wszystkich analizowanych próbach odnotowano istotnie większą poprawę wyniku całkowitego w skali Mayo w grupie tofacytynibu w porównaniu do placebo.

Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo

IS poprawę wyniku częściowego w skali Mayo odnotowano we wszystkich analizowanych próbach w grupie TOF 10 mg BID w porównaniu do PBO BID, we wszystkich analizowanych punktach czasowych.

Biomarkery

➤ CRP

W próbie Sandborn 2012 odnotowano liczbowo większe zmniejszenie wartości logarytmu naturalnego ze średniego stężenia CRP w 2 i 4 tygodniu obserwacji w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID, odpowiednio -1,14 mg/ml vs -0,18 mg/ml i -0,51 mg/ml vs -0,22 mg/ml. Odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

➤ Kalprotektyna w kale

Jak podali autorzy publikacji Sandborn 2012 różnica średnich zmian stężenia kalprotektyny w kale pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID była istotna statystycznie w 8 tygodniu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową, $p = 0,02$.

Jakość życia – IBD

- Zmiana wyniku całkowitego IBDQ

Chorzy z próby Sandborn 2012 doświadczyli poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ, jednak średnia różnica zmian pomiędzy grupą interwencji i kontroli nie była IS. W próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 obserwowano znamienne poprawę jakości życia pacjentów stosujących tofacytynib w porównaniu do placebo, zarówno w 4 jak i 8 tygodniu obserwacji w porównaniu z wartością wyjściową.

- Zmiana wyniku całkowitego IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza IBDQ po zastosowaniu TOF 10 mg BID vs PBO w leczeniu indukującym odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

- Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ

Różnice w średnim wyniku dla poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ odnotowane w próbie Sandborn 2012 nie były IS. W próbie tej wartości liczbowe średnich zmian w 8 tygodniu terapii były wyższe w grupie TOF 10 mg BID vs PBO dla domen oceniających funkcjonowanie jelit i sytuację społeczną, podczas gdy dla domen oceniających funkcjonowanie emocjonalne i ogólne samopoczucie odnotowano odwrotną zależność. W odniesieniu do badań OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 IS poprawę w grupach leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo odnotowano dla każdej z domen kwestionariusza IBDQ, zarówno w 4, jak i 8 tygodniu leczenia indukującego.

- Odsetek chorych z poprawą wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit

W próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit podczas leczenia tofacytynibem w porównaniu do placebo, zarówno w 4. tygodniu terapii: $RB = 1,82$ (95% CI: 1,48; 2,24), $NNT = 5$ (95% CI: 4; 6); $p < 0,0001$, jak i 8. tygodniu leczenia: $RB = 1,59$ (95% CI: 1,33; 1,90), $NNT = 5$ (95% CI: 4; 7); $p < 0,0001$.

- Klucznie istotna zmiana wyniku IBDQ

Klucznie istotną zmianę wyniku IBDQ po 4 tygodniach terapii w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 odnotowano u IS wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID (71,8% i 72,0%) w porównaniu do PBO BID (51,6% i 50,9%).

W 8 tygodniu trwania próby Sandborn 2012 klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ odnotowano u 16 pacjentów (48,5%) z grupy TOF 10 mg BID i 20 pacjentów (41,7%) z grupy PBO BID, jednak korzyść względna wynikająca z osiągnięcia tego punktu końcowego dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID nie była IS, $RB = 1,16$ (95% CI: 0,72; 1,89), $p = 0,5407$. Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ w 8 tygodniu terapii było IS wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, $RB = 1,27$ (95% CI: 1,07; 1,51), $NNT = 7$ (95% CI: 5; 19), $p = 0,0025$ dla próby OCTAVE Induction 1 i $RB = 1,47$ (95% CI: 1,21; 1,78), $NNT = 5$ (95% CI: 3; 8), $p < 0,0001$ dla próby OCTAVE Induction 2.

- Klucznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Według autorów publikacji źródłowej przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków odnotowano IS zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo.

- Remisja IBDQ

W 8 tygodniu trwania próby Sandborn 2012 odsetki chorych uzyskujących remisję IBDQ nie różniły się IS pomiędzy grupami TO 10 mg BID vs PBO, 22,9% vs 36,4%, $RB = 1,33$ (95% CI: 0,67; 2,65), $p = 0,4123$.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji IBDQ w 8 tygodniu terapii w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 było IS wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, odpowiednio $RB = 1,39$ (95% CI: 1,09; 1,78), $p = 0,0077$ i $RB = 1,91$ (95% CI: 1,38; 2,65), $p = 0,0001$.

- Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Analizy w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej. Zwiększenie korzyści względnej dla oceny punktu końcowego remisja IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo odnotowano we wszystkich podgrupach, co potwierdzono w analizie własnej przeprowadzonej w niniejszym raporcie.

SF-36 v2

- Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2

Średnia poprawa wyników skal fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 osiąganych przez chorych w 8 tygodniu leczenia indukującego była IS wyższa dla grup stosujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo.

- Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Analiza prowadzona w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej – zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie wiązało się ze znamieną poprawą jakości życia chorych ocenianej w ramach skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo.

- Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Odnotowano istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 po zastosowaniu TOF 10 mg BID vs PBO w leczeniu indukującym odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

- Zmiana wyniku domen SF-36 v2

W badaniach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 IS poprawę w grupach leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo odnotowano dla każdej z domen kwestionariusza SF-36 v2.

IBD PRTI (The Inflammatory Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact).

Większość chorych przyjmujących tofacytynibu w dawce 10 mg 2 dziennie była bardzo zadowolona lub zadowolona z otrzymywanego leczenia oraz preferowała otrzymywane leczenie i zdecydowałyby się na jego ponowne zastosowanie.

Porównanie bezpośrednio TOF 5 mg BID vs PLC BID (Leczenie podtrzymujące)

Remisja

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 52. tygodniu terapii oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79) NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$, jak i lokalnie, przez badaczy z poszczególnych ośrodków: RB = 3,00 (95% CI: 2,02; 4,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$.

Zgodnie z oceną centralną w 24-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskało 33,8% vs 11,1% pacjentów leczonych TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 3,05 (95% CI: 1,96; 4,73), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$, natomiast biorąc pod uwagę wyniki analizy prowadzonej lokalnie odpowiednio 43,9% vs 17,7% pacjentów, RB = 2,49 (95% CI: 1,77; 3,49), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek leku, zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo wiązało się ze IS wyższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji wśród chorych na WZJG, niezależnie od sposobu prowadzenia oceny. Dla oceny prowadzonej centralnie prawdopodobieństwo to było 3,65-razy większe w grupie interwencji w porównaniu do kontroli (RB = 3,65 [95% CI: 2,38; 5,61], NNT = 4 [95% CI: 3; 5], $p < 0,0001$) natomiast dla oceny prowadzonej lokalnie 3,53-razy większe (RB = 3,63 [95% CI: 2,47; 5,35], NNT = 3 [95% CI: 3; 4], $p < 0,0001$).

W porównaniu do oceny prowadzonej w 24. tygodniu terapii remisję w 52. tygodniu uzyskało 10 dodatkowych pacjentów z grupy TOF 10 mg BID. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 24 tygodniu leczenia było IS wyższe wśród pacjentów z grupy interwencji w porównaniu do kontroli, RB = 3,20 (95% CI: 2,07; 4,95), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$.

- Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściową obecność remisji

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Zarówno wśród chorych z wyjściową obecnością remisji jak i z brakiem remisji w momencie włączenia do próby OCTAVE Sustain obserwowano IS wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego w 52 tygodniu terapii, odpowiednio dla oceny centralnej RB = 4,54 (95% CI: 2,03; 10,13), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p < 0,0001$ oraz RB = 2,48 (95% CI: 1,46; 4,23), NNT = 6 (95% CI: 4; 13), $p = 0,0003$. Analiza z uwzględnieniem wyników oceny prowadzonej lokalnie nie wpłynęła na wnioskowanie.

Analizując wyniki dla podgrupy chorych z wyjściową obecnością remisji w 52 tygodniu terapii w porównaniu do 24 tygodnia leczenia remisję uzyskiwał nieznacznie niższy odsetek chorych leczonych TOF 5 mg BID i placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji w 24 tygodniu terapii w omawianej podgrupie było 3,63-razy wyższe dla grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 3,63 (95% CI: 1,91; 6,88), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p < 0,0001$ w ocenie prowadzonej centralnie i 2,66-razy wyższe dla oceny prowadzonej lokalnie, RB = 2,66 (95% CI: 1,67; 4,25), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 52-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskało 56,4% vs 10,2% chorych z grup TOF 10 mg BID vs PBO, u których wyjściowo odnotowano remisję oraz 34,5% i 11,5% pacjentów z grup TOF 10 mg BID vs PBO z wyjściowym brakiem remisji. W obu przypadkach różnice pomiędzy grupami były IS, odpowiednio RB = 5,54 (95% CI: 2,51; 12,25), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0001$ oraz RB = 3,00 (95% CI: 1,79; 5,01), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Analiza z uwzględnieniem wyników oceny prowadzonej lokalnie nie wpłynęła na wnioskowanie.

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek tofacytynibu, wśród pacjentów z wyjściową obecnością remisji w 52 tygodniu terapii w porównaniu do 24 tygodniu leczenia remisję uzyskiwał nieznacznie niższy odsetek chorych leczonych TOF 10 mg BID i niższy odsetek wśród przyjmujących placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji w 24 tygodniu terapii w omawianej podgrupie było 4,17-razy wyższe dla grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 4,17 (95% CI: 2,21; 7,86), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0001$ w przypadku wykorzystania danych pochodzących z oceny prowadzonej centralnie i 2,79-razy wyższe RB = 2,79 (95% CI: 1,75; 4,46), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0001$ w przypadku wykorzystania danych pochodzących z oceny prowadzonej lokalnie.

- Remisja – analiza w podgrupach ze względu na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analizy prowadzone w podgrupach wyróżnionych z uwagi na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego potwierdziły wnioskowanie w oparciu o analizę główną. W 52-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskał IS wyższy odsetek pacjentów z grupy TOF 5 mg BID vs PBO BID, którzy w leczeniu indukującym stosowali tofacytynib: RB = 3,13 (95% CI: 1,92; 5,09), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji było również IS wyższe wśród chorych, którzy w leczeniu indukującym zostali przypisani do grupy placebo, RB = 3,00 (95% CI: 1,12; 8,05), NNT = 3 (95% CI: 2; 14), $p = 0,0109$ dla porównania interwencja vs kontrola.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W przypadku wyższej z dawek tofacytynibu IS różnice zaobserwowano wyłącznie wśród pacjentów, którzy w trakcie leczenia indukującego zostali przypisani do grupy interwencji. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji było 3,97-razy wyższe w ramieniu TOF 10 mg BID vs PBO, RB = 3,97 (95% CI: 2,47; 6,36), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Wśród chorych, którzy w leczeniu indukującym przyjmowali placebo różnice prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego nie przekroczyły progu IS, RB = 2,25 (95% CI: 0,80; 6,32), $p = 0,1239$.

- Remisja trwała

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Remisję trwałą odnotowano u 22,2% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 5,1% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji trwałej były IS, RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W grupie leczonej tofacytynibem w wyższej z dawek remisję trwałą obserwowano u 25,4% chorych w porównaniu z 5,1% chorych z grupy placebo. Również w tym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania remisji trwałej było IS wyższe w czasie terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 5,03 (95% CI: 2,62; 9,62), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$.

- Remisja trwała - analiza w podgrupie ze względu na wyjściową obecność remisji

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analiza prowadzona w podgrupie chorych z remisją w momencie włączenia do próby OCTAVE Sustain umocniła wnioskowanie z analizy głównej – remisję trwałą istotnie częściej odnotowywano wśród pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 7,26 (95% CI: 2,31; 22,87), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak dla niższej z dawek, prawdopodobieństwo uzyskania remisji trwałej było znamienne wyższe wśród pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 9,30 (95% CI: 2,98; 28,99), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0001$.

- Remisja kliniczna

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Wśród chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej było 3,09-razy wyższe niż w grupie placebo, RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$, zarówno dla oceny prowadzonej centralnie w 24 jak i 52 tygodniu obserwacji.

W przypadku oceny prowadzonej lokalnie w 24-tygodniowym okresie obserwacji remisję kliniczną odnotowano u 44,4% pacjentów z grupy interwencji i 17,7% pacjentów z grupy kontroli, RB = 2,51 (95% CI: 1,79; 3,53), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$, a w 52-tygodniu obserwacji u 39,9% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID oraz 13,1% pacjentów w grupie PBO, RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej prowadzonej 24-tygodniu obserwacji remisję kliniczną osiągnęło 35,5% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 11,1% pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były istotne, RB = 3,20 (95% CI: 2,07; 4,95), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$. W dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji różnice te pogłębiały się jeszcze bardziej, na korzyść leczenia aktywnego, RB = 3,70 (95% CI: 2,41; 5,68), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

Analiza z uwzględnieniem wyników oceny lokalnej wykazała, że w czasie 24-tygodni trwania terapii remisję kliniczną uzyskało 46,7% pacjentów z ramienia interwencji i 17,7% pacjentów z ramienia kontroli, RB = 2,64 (95% CI: 1,89; 3,70), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. W 52-tygodniu odnotowano nieznaczny spadek odsetka chorych uzyskujących remisję kliniczną, do 39,9% w grupie TOF 10 mg BID i 13,1% z grupy PBO BID, RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$.

- Remisja kliniczna trwała

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Remisję kliniczną trwałą w ocenie centralnej odnotowano u 22,2% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 5,1% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji trwałej były istotne, RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$. Uwzględniając dane z oceny lokalnej również odnotowano istotne różnice pomiędzy grupami, RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W grupie leczonej tofacytynibem w wyższej z dawek remisję kliniczną trwałą w ocenie centralnej obserwowano u 25,9% chorych w porównaniu z 5,1% chorych z grupy placebo. Również w tym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania remisji trwałej było istotnie wyższe w czasie terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 5,13 (95% CI: 2,68; 9,80), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Uwzględniając dane z oceny lokalnej również odnotowano istotne różnice pomiędzy grupami, RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$.

- Remisja endoskopowa

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej wśród chorych na WZJG leczonych tofacytynibem w niższej z dawek było istotnie wyższe w 24 tygodniu terapii w porównaniu do placebo, RB = 4,00 (95% CI: 1,89; 8,46), NNT = 9 (95% CI: 6; 16), $p < 0,0001$ dla oceny prowadzonej centralnie i RB = 2,43 (95% CI: 1,52; 3,88), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), $p < 0,0001$ dla oceny prowadzonej lokalnie. W dłuższym okresie obserwacji obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21), $p = 0,0002$ w ocenie centralnej i RB = 4,00 (2,13; 7,52), NNT = 6 (5; 10), $p < 0,0001$ w ocenie lokalnej.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Spośród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie remisję endoskopową w 24 tygodniu terapii odnotowano u 12,2% w porównaniu do 4,0% chorych przyjmujących placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było 3-krotnie wyższe w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 3,02 (95% CI: 1,39; 6,55), NNT = 13 (95% CI: 8; 36), $p = 0,0027$ dla oceny centralnej i RB = 2,82 (95% CI: 1,79; 4,46), NNT = 6 (95% CI: 4; 9), $p < 0,0001$. W dłuższym okresie obserwacji (52 tygodnie) odnotowano dalsze pogłębianie się różnic pomiędzy grupami interwencji i kontroli. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było ponad 4-krotnie wyższe w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą, w ocenie centralnej: RB = 4,15 (95% CI: 1,96; 8,75), NNT = 8 (95% CI: 6; 15), $p < 0,0001$ i lokalnej: RB = 5,30 (95% CI: 2,87; 9,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$.

- Remisja endoskopowa trwała

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej trwałej było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18 (95% CI: 12; 48), $p = 0,0017$. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie nie miały wpływu na wnioskowanie, RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22), $p = 0,0003$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Spośród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie remisję endoskopową trwałą odnotowano u 5,1% w porównaniu do 0,5% chorych przyjmujących placebo. Różnica prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego pomiędzy grupami była istotna, RB = 10,05 (95% CI: 1,30; 77,77), NNT = 22 (95% CI: 13; 75), $p = 0,0054$. W ocenie prowadzonej lokalnie odnotowano wyższe odsetki chorych uzyskujących remisję endoskopową trwałą, 19,3% vs 3,5%, RB = 5,46 (95% CI: 2,50; 11,92), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), $p < 0,0001$.

➤ Remisja objawów

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Remisję objawów w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskało 23,7% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID i 6,6% pacjentów z grupy PBO. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były IS, RB = 3,62 (95% CI: 2,02; 6,47), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$ w ocenie centralnej. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie wskazywały na wyższe odsetki chorych uzyskujących remisję objawów, odpowiednio 30,3% vs 11,6%, RB = 2,61 (95% CI: 1,68; 4,04), NNT = 6 (95% CI: 4; 10), $p < 0,0001$. W dłuższym okresie obserwacji obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu w zakresie ocenianego punktu końcowego, zarówno biorąc pod uwagę wyniki oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,21 (95% CI: 1,82; 5,66), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), $p < 0,0001$, jak i lokalnie: RB = 3,06 (95% CI: 1,86; 5,01), NNT = 6 (95% CI: 4; 9), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 24-tygodniu obserwacji, w ocenie centralnej, remisję objawów osiągnęło 21,8% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 6,6% pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były IS, RB = 3,32 (95% CI: 1,85; 5,99), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), $p < 0,0001$. Zgodnie z oceną lokalną odnotowane odsetki pacjentów z remisją objawów były wyższe, 27,9% vs 11,6%, RB = 2,40 (95% CI: 1,54; 3,75), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), $p < 0,0001$. W dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji różnice te pogłębiały się jeszcze bardziej, na korzyść leczenia aktywnego, w ocenie centralnej: RB = 3,80 (95% CI: 2,18; 6,63), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$ i w ocenie lokalnej: RB = 3,41 (95% CI: 2,09; 5,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$.

➤ Remisja objawów trwała

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej remisji objawów było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, 13,6% vs 2,5%, RB = 5,40 (95% CI: 2,12; 13,74), NNT = 9 (95% CI: 7; 18), $p < 0,0001$ w ocenie centralnej oraz w ocenie lokalnej, 19,7% vs 5,1%, RB = 3,90 (95% CI: 2,00; 7,59), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek leku, zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo wiązało się ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania trwałej remisji objawów wśród chorych na WZJG, w ocenie centralnej 15,7% vs 2,5%, RB = 6,23 (95% CI: 2,47; 15,70), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), $p < 0,0001$ i w ocenie lokalnej 22,3% vs 5,1%, RB = 4,42 (95% CI: 2,29; 8,54), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$.

➤ Remisja głęboka

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej remisję głęboką w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskało 14,1% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID i 4,0% pacjentów z grupy PBO. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były znamienne, RB = 3,50 (95% CI: 1,64; 7,49), NNT = 10 (95% CI: 7; 23), $p = 0,0004$. Również w trakcie oceny w 52-tygodniu terapii prawdopodobieństwo uzyskania remisji głębokiej było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów stosujących TOF 5 mg BID (14,6%) vs PBO BID (4,0%), RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21), $p = 0,0002$.

Wyniki uzyskane w trakcie oceny lokalnej nie miały wpływu na wnioskowanie. W 24-tygodniu obserwacji remisję głęboką odnotowano u 23,7% pacjentów z ramienia interwencji i 9,6% chorych z grupy kontroli, RB = 2,47 (95% CI: 1,51; 4,06), NNT = 8 (95% CI: 5; 15), $p = 0,0001$, natomiast w 52-tygodniu u 21,7% vs 5,1% pacjentów, RB = 4,30 (95% CI: 2,22; 8,31), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Spśród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie w 24-tygodniu remisję głęboko odnotowano u 10,7% w porównaniu do 4,0% chorych przyjmujących placebo. Różnica prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego pomiędzy grupami była znamienna, RB = 2,64 (95% CI: 1,20; 5,81), NNT = 16 (95% CI: 9; 67), $p = 0,0111$. W dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji różnice te pogłębiały się jeszcze bardziej, na korzyść leczenia aktywnego, RB = 3,77 (95% CI: 1,77; 8,02), NNT = 9 (95% CI: 6; 19), $p = 0,0001$.

Wyniki uzyskane w trakcie oceny lokalnej nie miały wpływu na wnioskowanie. W 24-tygodniu obserwacji remisję głęboką odnotowano u 26,4% z grupy TOF 10 mg BID i 9,6% z grupy PBO BID, RB = 2,75 (95% CI: 1,69; 4,48), NNT = 6 (95% CI: 5; 11), $p < 0,0001$ a w 52-tygodniu 28,9% vs 5,1%, RB = 5,73 (95% CI: 3,01; 10,89), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$.

➤ Remisja głęboka trwała

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej remisję głęboką trwałą odnotowano u 6,1% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 0,5% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji głębokiej trwałej były IS, RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18 (95% CI: 12; 48), p = 0,0017. Wnioskowanie to umacnia analiza prowadzona lokalnie, w której remisję głęboką trwałą odnotowano u 13,6% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID vs 3,5% pacjentów z grupy PBO BID, RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22), p = 0,0003.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 52-tygodniu obserwacji w ocenie centralnej remisję głęboką trwałą osiągnęło 3,6% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 0,5% pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RB = 7,04 (95% CI: 0,87; 56,65), p = 0,0668. Z kolei dla analiz prowadzonych lokalnie wykazano znamienne różnice pomiędzy grupami TOF 10 mg BID i PBO BID, 16,2% vs 3,5%, RB = 4,59 (95% CI: 2,08; 10,16), NNT = 8 (95% CI: 6; 15), p < 0,0001.

➤ Remisja bez GKS wśród pacjentów wyjściowo stosujących GKS

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Wśród chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji bez GKS w ocenie centralnej było 2,18-razy wyższe niż w grupie placebo, RB = 2,18 (95% CI: 1,13; 4,21), NNT = 8 (95% CI: 5; 39), p = 0,0142 w 24-tygodniu obserwacji oraz 2,55-razy wyższe, RB = 2,55 (95% CI: 1,34; 4,83), NNT = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0019 w 52-tygodniu obserwacji, co wskazuje na utrzymywanie się efektu terapeutycznego związanego z zastosowaniem tofacytynibu.

Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają te obserwacje, zarówno dla oceny w 24-tygodniu: RB = 2,13 (95% CI: 1,26; 3,60), NNT = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0027, jak i 52-tygodniu RB = 2,36 (95% CI: 1,35; 4,13), NNT = 6 (95% CI: 4; 14), p = 0,0012.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji bez GKS oceniane centralnie w 24 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 2,22 (95% CI: 1,13; 4,33), NNT = 8 (95% CI: 5; 42), p = 0,0167. Również w trakcie oceny w 52-tygodniu terapii prawdopodobieństwo uzyskania remisji bez GKS było IS wyższe wśród pacjentów stosujących TOF 10 mg BID (27,6%) vs PBO BID (10,9%), RB = 2,53 (95% CI: 1,32; 4,87), NNT = 6 (95% CI: 4; 19), p = 0,0034.

Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają te obserwacje, zarówno dla oceny w 24-tygodniu: RB = 1,96 (95% CI: 1,13; 3,39), NNT = 7 (95% CI: 4; 32), p = 0,0135, jak i w 52-tygodniu: RB = 2,24 (95% CI: 1,26; 3,99), NNT = 6 (95% CI: 4; 19), p = 0,0044.

Wygojenie śluzówki jelita

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W trakcie 24 tygodni leczenia tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki w ocenie centralnej było blisko 2,6-razy większe w porównaniu do placebo, RB = 2,56 (95% CI: 1,81; 3,61), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają powyższe obserwacje; wygojenie śluzówki uzyskało odpowiednio 57,6% vs 26,3% chorych z grup TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 2,19 (95% CI: 1,69; 2,85), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

W oparciu o wyniki oceny centralnej przeprowadzonej w 52-tygodniowym okresie obserwacji wykazano, że w grupie TOF 5 mg BID vs PBO istnieje znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita, RB = 2,85 (95% CI: 1,91; 4,25), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w ocenie prowadzonej lokalnie, RB = 2,87 (95% CI: 2,01; 4,11), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 24 tygodniu badania OCTAVE Sustain wygojenie śluzówki jelita oceniane centralnie odnotowano u 46,2% pacjentów z grupy TOF 10 mg BID i 17,2% chorych z grupy PBO BID. Obserwowane różnice między grupami były IS, RB = 2,69 (95% CI: 1,91; 3,78), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają powyższe obserwacje; wygojenie śluzówki uzyskało odpowiednio 59,4% vs 26,3% pacjentów, RB = 2,26 (95% CI: 1,74; 2,93), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w 52 tygodniu terapii oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, RB = 3,48 (95% CI: 2,36; 5,13), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w ocenie prowadzonej lokalnie, RB = 3,44 (95% CI: 2,43; 4,87), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001.

- Wygojenie śluzówki jelita – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie prowadzonej centralnie w 24 tygodniu terapii odsetek chorych uzyskujących poprawę wyglądu błony śluzowej jelita był wyższy wśród pacjentów z grupy TOF 5 mg BID (52,4%) w porównaniu z grupą PBO BID (21,8%), a odnotowane różnice były IS: RB = 2,40 (95% CI: 1,59; 3,63), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$. W dłuższym okresie obserwacji (52 tygodnie) obserwowano pogłębianie się różnic, na korzyść tofacytynibu, RB = 3,53 (95% CI: 1,98; 6,28), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$.

Wyniki ocen prowadzonych lokalnie potwierdzają powyższe wnioskowanie. W 24 tygodniu obserwacji wygojenie śluzówki odnotowano u 67,6% vs 32,7% chorych z grup TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 2,07 (95% CI: 1,52; 2,82), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$, natomiast w 52 tygodniu obserwacji odpowiednio 45,7% vs 13,9%, RB = 3,30 (95% CI: 1,94; 5,60), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita w 24 tygodniu obserwacji było ponad 3-krotnie wyższe wśród pacjentów z grupy TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,53), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0001$. Analizując dane w dłuższym okresie obserwacji obserwowano dalszy wzrost korzyści terapeutycznej wynikającej z zastosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2 dziennie, RB = 4,63 (95% CI: 2,64; 8,14), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0001$.

Również ocena prowadzona lokalnie wykazała IS różnice w prawdopodobieństwie uzyskania wygojenia śluzówki w 24 tygodniu obserwacji RB = 2,13 (95% CI: 1,56; 2,91), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p < 0,0001$ i 52 tygodniu obserwacji RB = 4,54 (95% CI: 2,72; 7,57), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$.

- Trwałe wygojenie śluzówki jelita

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej trwałe wygojenie śluzówki odnotowano u 27,8% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 6,6% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania trwałego wygojenia śluzówki były IS, RB = 4,23 (95% CI: 2,39; 7,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Wyniki te potwierdzają obserwacje dokonane lokalnie w ośrodkach badawczych, zgodnie z którą trwałe wygojenie śluzówki uzyskano u 41,4% chorych z grupy interwencji i 12,6% grupy kontroli, RB = 3,28 (95% CI: 2,19; 4,90), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej w grupie leczonej tofacytynibem w wyższej z dawek trwałe wygojenie śluzówki jelita obserwowano u 33,0% chorych w porównaniu z 6,6% chorych z grupy placebo. Również w tym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania trwałego wygojenia śluzówki jelita było IS wyższe w czasie terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 5,03 (95% CI: 2,87; 8,81), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$. Wyniki oceny lokalnej potwierdziły powyższe wnioskowanie, RB = 3,94 (95% CI: 2,66; 5,83), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$.

Odpowiedź kliniczna

TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ramach oceny centralnej odpowiedź kliniczną w 24 tygodniu obserwacji odnotowano u 63,6% chorych z grupy TOF 5 mg BID i 33,3% pacjentów z grupy PBO BID, a odnotowane różnice między grupami były IS, RB = 1,91 (95% CI: 1,53; 2,39), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie dla 24-tygodniowego okresu obserwacji nie zmieniły wnioskowania, RB = 1,84 (95% CI: 1,49; 2,28), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

W dłuższym okresie obserwacji odpowiedź kliniczną w ocenie centralnej odnotowano u 51,5% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID oraz 20,2% chorych z grupy PBO BID (w ocenie lokalnej odpowiednio 51,0% vs 20,7%). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej było ponad 2-krotnie wyższe w trakcie terapii tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w ocenie centralnej: RB = 2,55 (95% CI: 1,87; 3,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$, jak i lokalnej: RB = 2,46 (95% CI: 1,82; 3,34), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 24-tygodniowym okresie obserwacji odpowiedź kliniczną ocenianą centralnie odnotowano u znacznie wyższego odsetka pacjentów leczonych tofacytynibem w wyższej z dawek w porównaniu do placebo, RB = 2,12 (95% CI: 1,70; 2,63), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$, co potwierdziły również wyniki analizy prowadzonej lokalnie: RB = 2,01 (95% CI: 1,63; 2,48), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$. Analiza prowadzona centralnie w 52 tygodniu obserwacji wskazuje na utrzymywanie się efektu terapeutycznego związanego z zastosowaniem TOF 10 mg BID – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej było 3-krotnie wyższe niż w grupie placebo, RB = 3,07 (95% CI: 2,28; 4,13), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0001$. Wyniki oceny lokalnej nie wpływają na wnioskowanie, RB = 2,97 (95% CI: 2,21; 3,98), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$.

➤ Trwała odpowiedź kliniczna

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Trwałą odpowiedź kliniczną uzyskiwał IS wyższy odsetek chorych stosujących tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w ocenie centralnej, jak i lokalnej, odpowiednio RB = 2,55 (95% CI: 1,86; 3,51), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001 i RB = 2,49 (95% CI: 1,81; 3,41), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu odnotowane IS zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej w porównaniu do placebo w ocenie centralnej: RB = 3,09 (95% CI: 2,27; 4,21), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001, jak i lokalnej, RB = 3,04 (95% CI: 2,24; 4,12), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001.

Zmiana wyniku całkowitego wg skali Mayo

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku całkowitego w skali Mayo w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w 24 tygodniu: MD = -2,60 (95% CI: -3,43; -1,77), p < 0,0001, jak i 52 tygodniu badania: MD = -2,50 (95% CI: -3,48; -1,52), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek odnotowano IS różnice w średniej zmianie wyniku całkowitego wg skali Mayo, wskazujące na korzyść kliniczną zastosowania TOF 10 mg BID vs PBO BID, w 24-tygodniowym okresie obserwacji: MD = -2,90 (95% CI: -3,73; -2,07), p < 0,0001 oraz w 52-tygodniowym okresie obserwacji, MD = -3,30 (95% CI: -4,28; -2,32), p < 0,0001.

➤ Zmiana wyniku częściowego wg skali Mayo

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku częściowego skali Mayo w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, w 8, 16, 24, 32 i 52 tygodniu trwania próby OCTAVE Su-stain. W opinii autorów publikacji Sandborn 2017 różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia, p < 0,001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek istotne statystycznie różnice średnich zmian wyniku częściowego skali Mayo odnotowano we wszystkich punktach czasowych, z wyjątkiem 4 tygodnia terapii (ocena na podstawie obliczeń własnych; w opinii autorów publikacji Sandborn 2017 różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia z uwzględnieniem czynników dopasowania, p < 0,001). Należy zauważyć, że w publikacji Sandborn 2017 analizę zmian wyniku częściowego wg skali Mayo przeprowadzono za pomocą modelu LME (z ang. linear mixed-effects) z czynnikiem stratyfikacji w postaci leczenia przypisanego w fazie leczenia indukującego, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Biomarkery

➤ CRP

Różnice zmian wyniku stężenia CRP pomiędzy grupami TOF 5 mg BID vs PBO BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID nie były IS.

Jakość życia – IBDQ

➤ Zmiana wyniku całkowitego

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, w 8, 16, 24, 32, 40 i 52 tygodniu trwania próby OCTAVE Sustain. W opinii autorów publikacji Panés 2018 różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia, p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu, 10 mg 2 × dziennie, odnotowano znamienne różnice względem placebo w wyniku całkowitym kwestionariusza IBDQ w 8, 16, 24, 32, 40 i 52 tygodniu trwania próby OCTAVE Sustain. W opinii autorów publikacji Panés 2018 różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia, p < 0,0001.

➤ Zmiana wyniku całkowitego – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza IBDQ po zastosowaniu TOF 5 mg BID vs PBO lub TOF 10 mg BID vs PBO w leczeniu podtrzymującym odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

- Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano IS większą poprawę wyniku poszczególnych domen kwestionariusza w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek odnotowano że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ jest IS wyższa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej.

- Remisja IBDQ

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji IBDQ w próbie OCTAVE Sustain było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 2,02 (95% CI: 1,57; 2,60), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla 24 tygodnia obserwacji i RB = 2,38 (95% CI: 1,74; 3,25), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla 52 tygodnia obserwacji.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu obserwowano znamienne zwiększenie częstości osiągania remisji IBDQ w porównaniu do placebo, w 24 tygodniu: RB = 2,19 (95% CI: 1,71; 2,80), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001 i 52 tygodniu: RB = 2,84 (95% CI: 2,10; 3,84), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 trwania próby OCTAVE Sustain.

- Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – remisję IBDQ w leczeniu podtrzymującym odnotowano u znamienne wyższego odcinka pacjentów leczonych TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID w porównaniu do placebo, niezależnie od wcześniej otrzymywanego leczenia.

- Kluczowa istotna zmiana wyniku IBDQ

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Kluczową istotną zmianę wyniku IBDQ w próbie OCTAVE Sustain odnotowano u IS wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 5 mg BID w porównaniu do PBO BID w 24 tygodniu obserwacji (RB = 1,67 [95% CI: 1,36; 2,05], NNT = 4 [95% CI: 3; 7], p < 0,0001) oraz w 52 tygodniu obserwacji (RB = 2,37 [95% CI: 1,76; 3,19], NNT = 4 [95% CI: 3; 5], p < 0,0001).

TOF 10 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, dla 24-tygodnia obserwacji: RB = 1,88 (95% CI: 1,54; 2,29), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001 oraz 52-tygodnia obserwacji: RB = 2,73 (95% CI: 2,05; 3,65), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001.

- Kluczowa istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – IS bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo odnotowano we wszystkich podgrupach.

SF-36 v2

- Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Średnia poprawa wyników skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 osiągniętych przez chorych w trakcie leczenia podtrzymującego była IS wyższa dla grup stosujących tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, w 24 tygodniu obserwacji: MD = 4,70 (95% CI: 0,75; 8,65), p = 0,0197 oraz w 52 tygodniu: MD = 5,20 (95% CI: 0,30; 10,10), p = 0,0373.

Znamienne poprawę średniego wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO odnotowano w 24 tygodniu terapii: MD = 6,20 (95% CI: 1,25; 11,15), p = 0,0140.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W trakcie leczenia podtrzymującego tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie odnotowano IS poprawę wyników skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo, w 24 tygodniu obserwacji: MD = 5,40 (95% CI: 1,47; 9,33), p = 0,0071 oraz w 52 tygodniu: MD = 5,50 (95% CI: 0,96; 10,04), p = 0,0176.

Podobnie, analiza średnich zmian wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 wykazała IS różnice pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID, zarówno w 24 tygodniu (MD = 6,90 [95% CI: 1,92; 11,88], p = 0,0066), jak i 52 tygodniu obserwacji (6,80 [95% CI: 0,67; 12,93], p = 0,0297).

[Redacted text block]

Tofacytynib versus leki biologiczne – porównanie pośrednie (leczenie podtrzymujące)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio TOF 10 mg BID vs PLC BID (Leczenie indukujące)

Zdarzenia niepożądane

- Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia indukującego występowały ze zbliżoną częstością w grupie TOF 10 mg BID oraz PBO BID we wszystkich włączonych próbach. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia indukującego nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami interwencji i kontroli, RR = 0,97 (95%CI: 0,86; 1,10), p = 0,6659.

W badaniu Sandborn 2018 zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupach TOF 10 mg BID vs PBO BID, 54,9% vs 55,0%, a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,00 (95% CI: 0,89; 1,13), p = 0,9857.

- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W próbach Sandborn 2012 oraz OCTAVE Induction 1 zdarzenia niepożądane prowadzące do leczenia występowały częściej u pacjentów z grupy kontroli w porównaniu do interwencji, odpowiednio 8,3% vs 3,0% oraz 7,1% vs 4,0%, podczas gdy w próbie OCTAVE Induction 2 obserwowano odwrotny trend, odpowiednio 1,6% vs 3,8% dla grup PBO BID i TOF 10 mg BID. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami, RR = 0,81 (95%CI: 0,42; 1,56), p = 0,5346.

W badaniu Sandborn 2018 częstość przerwania leczenia z powodu występujących AEs była zbliżona w grupach interwencji i kontroli, a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były IS, RR = 0,77 (95%CI: 0,42; 1,41), p = 0,4027.

- Zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami

Zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami odnotowano u 27,3% pacjentów z grupy TOF 10 mg BID oraz u 14,6% pacjentów z grupy PBO BID, a odnotowane różnice między grupami nie były IS: RR = 1,87 (95%CI: 0,77; 4,52), p = 0,1645.

➤ Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych tofacytynibem

Zdarzeniami niepożądanymi występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie były pogorszenie WZJG (występujące ponad dwukrotnie rzadziej w grupie ocenianej interwencji) oraz dolegliwości bólowe (występujące u 2-3 pacjentów): ból stawów, ból w kończynach, ból głowy. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych nie różniło się IS pomiędzy grupami interwencji vs kontroli.

Najczęstszymi AEs występującymi w trakcie leczenia indukującego były ból głowy oraz zapalenia nosa i gardła. Zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością w ramionach interwencji i kontroli, odpowiednio 7,8% vs 6,7% oraz 6,0% vs 5,0%. Odnotowane różnice między grupami nie były IS.

➤ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Różnice ryzyka wystąpienia wymienionych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania pomiędzy grupami TOF 10 mg BID i PBO BID nie przekroczyły zakładanego progu istotności statystycznej, zarówno w pojedynczych badaniach jak i przeprowadzonej metaanalizie.

➤ Zdarzenia niepożądane związane z nowotworzeniem

Prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych w ramionach TOF 10 mg BID vs PBO BID nie różniło się IS.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w ramionach interwencji i komparatora we włączonych do analizy badaniach. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami, RR = 0,64 (95%CI: 0,36; 1,13), p = 0,1256.

Autorzy publikacji Sandborn 2018 przedstawili również dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramach prób Sandborn 2012 oraz OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID w ryzyku względnym wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 0,60 (95%CI: 0,35; 1,04), p = 0,0698. Najczęściej występującym SAEs było pogorszenie WZJG.

➤ Ciężkie zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami

Ciężkie zdarzenia niepożądane wywołane zakażeniami wystąpiły u dwóch pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie. Były to odpowiednio ropień pooperacyjny oraz ropień odbytu. Różnice pomiędzy grupami dla prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego nie były IS, RR = 7,21 (95%CI: 0,36; 145,41), p = 0,1977.

Zakażenia

W badaniach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 częstość występowania zakażeń była wyższa w grupie TOF 10 mg BID (odpowiednio 23,3% i 18,2%) w porównaniu do grupy PBO BID (15,6% i 15,2%). W wyniku przeprowadzonej metaanalizy (wykorzystano model fixed, p = 0,5042) potwierdzono, że odnotowane pomiędzy grupami różnice nie były IS, RR = 1,36 (95%CI: 0,98; 1,88), p = 0,0671.

Ciężkie zakażenia odnotowano wyłącznie wśród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie, odpowiednio u 6 (1,3%) chorych w próbie OCTAVE Induction 1 oraz u 1 (0,2%) pacjenta w próbie OCTAVE Induction 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkiego zakażenia (przeprowadzono z zastosowaniem modelu fixed, p = 0,4978) wykazała brak IS różnic między grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID dla ocenianego punktu końcowego, RR = 2,07 (95% CI: 0,26; 16,52), p = 0,4913.

Zakażenia spowodowane Herpes zoster obserwowano u 3 (0,6%) pacjentów próbie OCTAVE Induction 1 oraz u 2 (0,5%) pacjentów w próbie OCTAVE Induction 2 leczonych TOF 10 mg BID oraz u 1 (0,8%) chorego z próby OCTAVE Induction 1 przyjmującego PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były IS, RR = 0,95 (95% CI: 0,16; 5,74), p = 0,9558.

W trakcie leczenia indukującego tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie stwierdzono jeden przypadek cytomegalowirusowego zapalenia jelita grubego u jednego pacjenta z próby OCTAVE Induction 2, który spełnił kryteria zakażenia oportunistycznego. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym Winthrop 2018a podano informacje na temat częstości zakażeń oportunistycznych dla obu analizowanych prób łącznie – na podstawie danych można stwierdzić, że różnie między grupami nie były IS.

➤ Ciężkie zakażenia

Ciężkie zakażenia odnotowano wyłącznie wśród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie, odpowiednio u 6 (1,3%) chorych w próbie OCTAVE Induction 1 oraz u 1 (0,2%) pacjenta w próbie OCTAVE Induction 2. Zakażenia te obejmowały: ropień odbytu, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie Clostridium difficile, infekcję gorączkową, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie płuc i czyrak.

Porównanie bezpośrednio TOF 10 mg BID vs PLC BID (Leczenie podtrzymujące)

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Nie stwierdzono, aby częstość jakichkolwiek oraz ciężkich AEs różniła się zarówno między mniejszą, jak i większą dawką tofacytynibu w ramach leczenia podtrzymującego, a placebo. Natomiast ryzyko przerwania terapii z powodu AEs dla obu analizowanych dawek tofacytynibu była IS, o około połowę mniejsze niż w grupie placebo: RR = 0,49 (95%CI: 0,29; 0,82), NNT = 11 (95%CI: 7; 36) p = 0,0074 dla TOF 5 mg BID i RR = 0,52 (95%CI: 0,31; 0,87), NNT = 12 (95%CI: 7; 47), p = 0,0128 dla TOF 10 mg.

Najczęstsze AEs

W obu analizowanych dawkach tofacytynibu wśród najczęstszych AEs u IS mniejszego odsetka chorych w porównaniu do pacjentów z grupy placebo stwierdzano pogorszenie WZJG: dla dawki 5 mg BID RR = 0,51 (95%CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95%CI: 4; 11), p = 0,0001, a dla dawki 10 mg BID RR = 0,41 (95%CI: 0,28; 0,61), NNT = 5 (95%CI: 4; 8), p < 0,0001. Z kolei ryzyko zapalenia gardła u pacjentów otrzymujących dawkę większą tofacytynibu w porównaniu do chorych otrzymujących placebo było około 2,5 razy, znamienne większe, RR = 2,48 (95%CI: 1,27; 4,86), NNT = 13 (95%CI: 8; 42), p = 0,0053. W przypadku pozostałych najczęściej występujących AEs nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami. Na poniższym wykresie zaprezentowano rezultaty IS.

TOF 5 mg BID vs PBO BID

Częstość występowania zapalenia nosa i gardła w grupach TOF 5 mg BID vs PBO BID była zbliżona, 9,6% vs 5,6%, a odnotowane różnice nie były IS, RR = 1,73 (95%CI: 0,84; 3,53), p = 0,1346. IS różnice odnotowano dla ryzyka względnego wystąpienia pogorszenia WZJG dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO BID – prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego było niższe w grupie interwencji, RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNH = 6 (95%CI: 4; 11), p < 0,0001.

TOF 10 mg BID vs PBO BID

W przypadku wyższej z dawek tofacytynibu prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia WZJG było IS niższe w grupie interwencji niż kontroli, RR = 0,41 (95%CI: 0,28; 0,61), NNH = 5 (95%CI: 4; 8), p < 0,0001. Stosowanie TOF w dawce 10 mg 2 × dziennie w trakcie leczenia podtrzymującego IS zwiększało ryzyko względnego wystąpienia zapalenia nosa i gardła w porównaniu do PBO, RR = 2,48 (95%CI: 1,27; 4,86), NNH = 13 (95%CI: 8; 42), p = 0,0053.

Zakażenia

W ramach terapii podtrzymującej zaobserwowano, że dla obu analizowanych dawek tofacytynibu ryzyko występowania jakichkolwiek zakażeń było około 1,5 razy, znamienne większe niż w grupie placebo: RR = 1,48 (95%CI: 1,09; 2,01), NNH = 9 (95%CI: 5; 38) p = 0,0130 dla TOF 5 mg BID i RR = 1,64 (95%CI: 1,22; 2,22), NNH = 7 (95%CI: 5; 16), p = 0,0012 dla TOF 10 mg. Nie zaobserwowano przy tym różnic między aktywną interwencją niezależnie od stosowanej dawki a placebo w częstości ciężkich zakażeń oraz zakażeń oportunistycznych. W przypadku oceny zakażenia H. zoster, odnotowano istotnie większe ryzyko jego występowania u pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID w odniesieniu do placebo, RR = 10,10 (95%CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95%CI: 13; 74) p = 0,0053.

➤ Rodzaje ciężkich zakażeń

Nie stwierdzono IS różnic między grupami pod względem ryzyka występowania biegunki bakteryjnej, zapalenia uchyłków, ropnia okołomigdałkowego, ropnia podskórnego czy też zakażenia dróg moczowych. W czasie terapii podtrzymującej nie stwierdzono występowania żadnego przypadku poważnego ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zakażenia Clostridium difficile, infekcji gorączkowej, zapalenia ucha wewnętrznego, zapalenia płuc oraz czyraka. Szczegółowe dane zebrano w kolejnej tabeli.

AEs związane z nowotworzeniem

Dla obu analizowanych dawek tofacytynibu w odniesieniu do placebo nie stwierdzono różnic w ryzyku pojawienia się wymienionych w tabeli nowotworów. Ponadto podczas terapii podtrzymującej nie odnotowano żadnego przypadku gruczolaka łagodnego, gruczolaka okrężnicy, nowotworu okrężnicy oraz gruczolaka przewodu pokarmowego.

➤ Nowotwory złośliwe

Nowotwory złośliwe w badaniu OCTAVE Sustain występowały u pojedynczych chorych w poszczególnych grupach (≤ 1,5%). W żadnym analizowanym przypadku różnice między interwencjami nie były IS.

AEs wymagające leczenia, występujące u $\geq 5\%$ chorych

Wśród zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia IS rzadziej podczas terapii podtrzymującej stwierdzono zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym pogorszenie WZJG, odpowiednio dla dawki TOF 5 mg BID RR = 0,54 (95%CI: 0,39; 0,76), NNT = 6 (95%CI: 4; 13), p = 0,0004 i RR = 0,51 (95%CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95%CI: 4; 11), p = 0,0001, a dla dawki TOF 10 mg BID RR = 0,55 (95%CI: 0,38; 0,79), NNT = 7 (95%CI: 5; 17), p = 0,0006 i RR = 0,46 (95%CI: 0,31; 0,68), NNT = 6 (95%CI: 4; 11), p < 0,0001. Z kolei dla obu wspomnianych dawek tofacytynibu IS większe było ryzyko wystąpienia infekcji i zakażeń, odpowiednio RR = 1,78 (95%CI: 1,03; 3,06), NNH = 15 (95% CI: 8; 177), p = 0,0378 i RR = 2,58 (95% CI: 1,55; 4,29), NNT = 7 (95% CI: 5; 14), p = 0,0003. Natomiast u chorych otrzymujących tofacytynib w większej dawce w porównaniu do placebo IS częściej występowały: półpasiec (RR = 10,10 [95%CI: 1,31; 78,17], NNH = 22 [95%CI: 13; 74], p = 0,0053), zapalenie nosa i gardła (RR = 2,48 [95%CI: 1,27; 4,86], NNH = 13 [95%CI: 8; 42], p = 0,0081), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (RR = 3,28 [95%CI: 1,09; 9,89], NNH = 22 [95%CI: 12; 163], p = 0,0347), w tym zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (RR = 3,28 [95%CI: 1,09; 9,89], NNH = 22 [95%CI: 12; 163], p = 0,0347), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (RR = 5,56 [95%CI: 1,25; 24,74], NNH = 22 [95% CI: 13; 92], p = 0,0244), w tym hipercholesterolemia (RR = 5,56 [95%CI: 1,25; 24,74], NNH = 22 [95%CI: 13; 92], p = 0,0244).

Tofacytynib versus leki biologiczne – porównanie pośrednie (leczenie indukujące i podtrzymujące)



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej stwierdzającej, iż „porównywane produkty lecznicze nie różnią się pod względem skuteczności leczenia, wobec czego do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. cost-minimization analysis)”. Ponadto Wnioskodawca stwierdził, że w analizie klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie pomiędzy tofacytynibem i komparatorami (infliksymab, wedolizumab) w ocenie kluczowych punktów końcowych takich jak występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ponadto zarówno w analizach Wnioskodawcy opiniowanych przez NICE jak i CADTH Wnioskodawca wybrał analizę użyteczności kosztowej jako technikę analityczną, co stanowi dodatkowy argument na rzecz przeprowadzenie analizy w postaci CUA.

Jako komparatory dla rozważanej interwencji – Xeljanz (tofacytynib) Wnioskodawca wybrał infliksymab (IFX, Flixabi, Inflectra, Remisma) i wedolizumab (VDZ, Entyvio) leki objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.55.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty komparatorów oraz założenia odnośnie liczby pacjentów włączanych do programu lekowego.

Przyjęcie kosztu infliksymabu na podstawie Komunikatu DGL dotyczącego wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r. w ramach obliczeń własnych Agencji, wpływa na zwiększenie kosztów płatnika publicznego w zakresie od [redacted] w zależności od przyjętego scenariusza i roku analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.06.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Xeljanz i tofacitinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (CADTH 2019, HAS 2019, SMC 2019, NICE 2018), zwraca się w nich uwagę na korzyści ze stosowania leku Xeljanz w leczeniu WZJG. W rekomendacji pozytywnej HAS 2019 zaleca się finansowanie tofacytynibu w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i anty-TNF- α . W rekomendacji warunkowo pozytywnej CADTH 2019 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

W rekomendacji IQWiG 2018 wskazano, iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, iż produkt Xeljanz spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Na stronie NCPE wskazano na potrzebę pełnej oceny HTA.

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 158. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W związku z wykazaniem istotnej statystycznie przewagi nad infliksymbem w zakresie punktów końcowych związanych z leczeniem podtrzymującym oraz przedstawieniem istotnych statystycznie wyników na niekorzyść tofacytyn bu w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu do wedolizumabu, a także deklarowanej w analizie ekonomicznej dodatkowej korzyści związanej z: „brakiem występowania reakcji w miejscu podania” oraz doustną postacią leku, wg Agencji zasadnym jest wykonanie analizy użyteczności kosztów. Tym samym niespełnione są również kolejne punkty § 5. ust. 1 Rozporządzenia.</p>	<p>NIE</p>	<p>Patrz komentarz AOTMiT zawarty w rozdziale 5.3. AWA „Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza ekonomiczna:

W związku z wykazaniem istotnej statystycznie przewagi nad infliksymabem w zakresie punktów końcowych związanych z leczeniem podtrzymującym oraz przedstawieniem istotnych statystycznie wyników na niekorzyść tofacytynibu w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu do wedolizumabu, a także deklarowanej w analizie ekonomicznej dodatkowej korzyści związanej z: „brakiem występowania reakcji w miejscu podania” oraz doustną postacią leku, wg Agencji zasadnym jest wykonanie analizy użyteczności kosztów.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Mahadevan 2018** Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, Zhang H, Graham D, Clowse MEB, Feldman SR, Baumgart DC. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018
- Motoya 2018** Motoya S, Watanabe M, Kim HJ, Kim YH, Han DS, Yuasa H, Tabira J, Isogawa N, Arai S, Kawaguchi I, Hibi T. Corrigendum: Tofacitinib induction and maintenance therapy in East Asian patients with active ulcerative colitis: subgroup analyses from three phase 3 multinational studies. *Intest Res* 2018; 16(3):499 501
- Motoya 2018a** Motoya S, Watanabe M, Kim HJ, Kim YH, Han DS, Yuasa H, Tabira J, Isogawa N, Arai S, Kawaguchi I, Hibi T. Tofacitinib induction and maintenance therapy in East Asian patients with active ulcerative colitis: sub-group analyses from three phase 3 multinational studies. *Intest Res* 2018; 16(2):233 245
- Panés 2015** Panés J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: Analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol* 2015; 15(1)
- Panés 2018** Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, Zhang H, Yarlas A, Bayliss M, Maher S, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: health Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Con-trolled Induction and Maintenance Studies. *Journal of crohn's & colitis* 2018; 12(2):145-156.
- Sandborn 2012** Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitin b, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367(7):616 624
- Sandborn 2017** Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England journal of medicine* 2017; 376(18):1723 1736
- Sandborn 2018** Sandborn WJ, Panes J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
- Winthrop 2018** Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, Lawendy N, Thorpe AJ, Nduaka CI, Su C. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACG 2019** David T. Rubin, MD, FACP et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384–413.
- AGA 2015** Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology*. 2015;149(1):238-45.
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group. tofacitinib (Xeljanz®). Reference No. 1573. Excluded date: 27/06/2018. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1573> [dostęp: 11.06.2019 r.]
- CADTH 2019** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. tofacitin b (Xeljanz). March 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0572-Xeljanz_UC-Mar-1-19.pdf [dostęp: 11.06.2019 r.]
- ECCO 2017** Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Kamirris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-784.
- Eder 2013** Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, Bartnik W, Durlak M, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. Wytuczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Prz Gastroenterol* 2013; 8(1): 1–20.
- Gonciarz 2017** Gonciarz M, Szkudłapski D, Mularczyk A, Radwan P, Kłopocka M, Bartnik W, Rydzewska G. Wytuczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ* 2017; 1:1-11.
- HAS 2019** Haute Autorité de santé. Commission de la Transparence Avis 20 mars 2019. tofacitinib. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17229_XELJANZ_RCH_PIC_INS_Avis3_CT17198&17229.pdf [dostęp: 12.06.2019 r.]
- IQWiG 2018** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A18-52. Version 1.0. 28.11.2018. https://www.iqwig.de/download/A18-52_Tofacitinib_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf [dostęp: 12.06.2019 r.]
- Łodyga 2015** Łodyga M, Eder P, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol* 2015; 10(2): 57–60
- NCPE 2018** National Centre for Pharmacoeconomics. Tofacitinib (Xeljanz®) for Ulcerative Colitis. Rapid review completed 18/09/2018. <http://www.ncpe.ie/drugs/tofacitin-b-xeljanz-for-ulcerative-colitis/> [dostęp: 11.06.2019 r.]
- NICE 2018** The National Institute for Health and Care Excellence. Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance. Published: 28 November 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/resources/tofacitinib-for-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82606966445509> [dostęp: 11.06.2019 r.]

NICE 2019	Inducing remission in people with ulcerative colitis. http://pathways.nice.org.uk/pathways/ulcerative-colitis NICE Pathway last updated: 02 May 2019.
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium. tofacitinib 5mg, 10mg film-coated tablets (Xeljanz®). SMC2122. Published 11 February 2019 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4133/tofacitinib-citrate-xeljanz-final-jan-2019-amended-060219-for-website.pdf [dostęp: 11.06.2019 r.]
WGO 2016	Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A; Review Team. World Gas-troenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. J Clin Gastroenterol. 2016;50(10):803-818.
Pozostałe publikacje	
AWA Entyvio 2017	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 43/2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/043/AWA/043_AWA_4351_10_2017_ENTYVIO_2017.0_7.14.pdf [dostęp: 05.07.2019 r.]
ChPL Xeljanz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz 26/11/2018
Eaden 2003	Eaden J, Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18 Suppl 2:15-21
Eaden 2003	Eaden J, Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18 Suppl 2:15-21
Eder 2013	Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
EMA 2018	Europejska Agencja Leków https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz (dostęp w dniu 01.07.2019).
EudraVigilance 2019	https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages (dostęp w dniu 01.07.2019).
FDA 2018	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków https://www.fda.gov/media/85100/download (dostęp w dniu 01.07.2019).
Iwańczak 2011	Iwańczak B., Iwańczak F.: Leczenie ciężkiego ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. Padiatria Współczesna 2011,13(3):175-180.
Komunikat DGL styczeń – marzec 2019	Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_7392.html [dostęp: 08.07.2019 r.]
Malinowski 2016	Malinowski KP, Kawalec P. Health utility of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2016; 16(4):441-453
Milev 2018	Milev S, DiBonaventura M, Quon P, Goh J, Bourret J, Peeples-Lamirande K, Soonasra A, Cappelleri J, Quirk D. An economic evaluation of tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: Modeling the cost of treatment strategies in the united states. J Manag Care Spec Pharm 2018; 24(10 A):S74
NFZ 124/2018	Zarządzenie Nr 124/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Ordas 2012	Ordas I. et al., Ulcerative Colitis, Lancet 2012; 380: 1606-19.
Pawlik 2011	Pawlik M, Rydzewska G. Wielka Interna. Gastroenterologia. Część II. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wydaw: Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
Poole 2010	Poole CD, Connolly MP, Nielsen SK, Currie CJ, Marteau P. A comparison of physician-rated disease severity and patient reported outcomes in mild to moderately active ulcerative colitis. J Crohn's Colitis. 2010 Sep;4(3):275-82.
Sandborn 2009 (badanie ACT I, ACT II)	Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. Gastroenterology 2009; 137(4):1250-60; quiz 1520
Szczeklik 2011	Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011
Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2018	Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii.6478.html [dostęp: 05.07.2019 r.]
URPL 2019	Komunikat bezpieczeństwa dla produktu XELJANZ (tofacytynib): http://urpl.gov.pl/pl/xeljanz-tofacytynib-ograniczenie-stosowania-dawki-10-mg-dwa-razy-na-dobe-u-pacjentow-ze-0 (dostęp w dniu 09.07.2019).
WHO-UMC 2019	WHO Uppsala Monitoring Centre http://www.vigiaccess.org/ (dostęp w dniu 01.07.2019).
Wu 2018	Wu B, Wang Z, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2018; 24(11):2291-2302

15. Załączniki

- Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji
- Zał. 2. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Zał. 3. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Zał. 4. Analiza efektywności klinicznej dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Zał. 5. Analiza ekonomiczna dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Zał. 6. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Zał. 7. Analiza racjonalizacyjna dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted], Kraków 2018.
- Zał. 8. Analiza ekonomiczna. Analiza wpływu na budżet płatnika. Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Aktualizacja wyników. [redacted], Kraków 2019.
- Zał. 9. Dane NFZ.

Załącznik 9. Dane NFZ

Tabela 159. Liczba pacjentów w podziale na grupy wiekowe 6 – 17 lat i ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K51 (z rozszerzeniami) określone u pacjentów jako główne bądź współistniejące i leczonych w latach 2016 – 2019* w ramach funkcjonującego programu lekowego B.55 dedykowanego ww. pacjentom, w rozbiciu na poszczególne substancje czynne oraz odpowiadające im produkty lecznicze stosowane w leczeniu wraz z ilością zużytej substancji czynnej i kwotą refundacji

Parametr				Pacjenci (wiek: 6-17 lat)				Pacjenci (wiek: od 18 r. ż.)			
Rok realizacji	Katalog świadczeń JGP	Produkt rozliczeniowy	Kod EAN leku	Liczba pacjentów	Krotność zrealizowanych produktów	Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych	Liczba świadczeń	Liczba pacjentów	Krotność zrealizowanych produktów	Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych	Liczba świadczeń
2016	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909990900114					3	1,500.0	22,623.3	5
2016	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909991078881					131	119,442.5	1,366,320.8	336
2016	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909991086305					115	106,105.0	1,212,314.9	289
2017	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909990900114					11	4,790.0	51,636.2	14
2017	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909991078881	7	2,592.5	28,955.5	16	212	341,957.5	3,817,889.9	925
2017	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909991086305	23	21,806.0	244,592.5	73	157	255,825.0	2,853,629.4	706
2018	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5713219492751	8	4,105.0	32,240.8	16	57	46,095.0	314,484.6	124
2018	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909990900114					9	4,430.0	47,338.5	13
2018	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909991078881	21	15,809.0	171,160.0	75	315	431,606.0	4,631,448.6	1,170
2018	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909991086305	53	61,266.1	653,715.4	216	239	315,203.3	3,173,524.1	860
2018	1m	VEDOLIZUMABUM 1 MG#	5909991138202					146	138,865.0	1,538,589.7	461
2019*	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5713219492751	5	1,905.0	14,084.4	6	71	44,359.6	277,734.3	122
2019*	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909991078881	7	4,678.0	38,125.4	18	94	54,747.5	438,742.2	147
2019*	1m	INFLIXIMABUM - 1 MG@	5909991086305	38	17,500.5	168,784.7	66	116	80,307.5	637,121.5	220
2019*	1m	VEDOLIZUMABUM 1 MG#	5909991138202					219	133,500.0	1,535,525.8	444

*dane za rok 2019 obejmują miesiące styczeń - marzec

@5.08.09.0000033 INFLIXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG

#5.08.09.0000147 VEDOLIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG

NFZ uprzejmie informuję, iż przekazywane dane nie stanowią opinii Prezesa Funduszu w zakresie, o którym mowa w art. 31a ust. 1 pkt 7 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581.), tj. w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

Tabela 160. Liczbę pacjentów w podziale na grupy wiekowe 6 – 17 lat i ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K51 (z rozszerzeniami) określone u pacjentów jako główne bądź współistniejące i leczonych w latach 2016 – 2019* w ramach funkcjonującego programu lekowego B.55 dedykowanego ww. pacjentom, w rozbiciu na poszczególne katalogi świadczeń oraz produkty rozliczeniowe wraz z krotnością, liczbą świadczeń i kwotą refundacji

Parametr			Pacjenci (wiek: 6-17 lat)				Pacjenci (wiek: od 18 r. ż.)			
Rok realizacji	Katalog świadczeń JGP	Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów	Krotność zrealizowanych produktów	Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych	Liczba świadczeń	Liczba pacjentów	Krotność zrealizowanych produktów	Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych	Liczba świadczeń
2016	1k	5.08.07.0000001 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU					78	553.0	257,771.0	114
2016	1k	5.08.07.0000003 HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU					196	442.0	205,298.3	442
2016	1k	5.08.07.0000004 PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU					22	38.0	3,944.0	38
2016	1l	5.08.08.0000062 DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE INDUKCJA REMISJI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WZJG)					187	74.9	62,000.1	378
2016	1m	5.08.09.0000033 INFLIXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG					248	227,047.5	2,601,259.0	630
2017	1k	5.08.07.0000001 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	2	11.0	5,344.6	3	107	685.0	325,106.8	210
2017	1k	5.08.07.0000002 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU U DZIECI	16	78.0	41,538.2	30				
2017	1k	5.08.07.0000003 HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	22	52.0	24,918.3	52	325	1,282.0	609,275.3	1,282
2017	1k	5.08.07.0000004 PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU					38	80.0	8,416.7	80
2017	1l	5.08.08.0000062 DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)	28	6.7	5,753.3	47	313	142.7	120,948.4	964
2017	1m	5.08.09.0000033 INFLIXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	30	24,398.5	273,548.0	89	372	602,572.5	6,723,155.4	1,645
2018	1k	5.08.07.0000001 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU					156	808.0	442,526.8	250
2018	1k	5.08.07.0000002 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU U DZIECI	42	221.0	144,347.3	90				
2018	1k	5.08.07.0000003 HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	61	200.0	98,152.0	200	572	1,973.0	973,463.4	1,973

Parametr			Pacjenci (wiek: 6-17 lat)				Pacjenci (wiek: od 18 r. ż.)			
2018	1k	5.08.07.0000004 PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU					111	351.0	37,955.5	351
2018	1l	5.08.08.0000062 DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG)	58	23.5	20,300.3	136	518	240.1	207,944.2	1,808
2018	1m	5.08.09.0000033 INFLIXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	75	81,180.1	857,116.3	306	550	797,334.3	8,166,795.9	2,167
2018	1m	5.08.09.0000147 VEDOLIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG					146	138,865.0	1,538,589.7	461
2019*	1k	5.08.07.0000001 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU					69	80.0	184,083.5	80
2019*	1k	5.08.07.0000002 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU U DZIECI	18	23.0	39,673.1	23	1	1.0	540.8	1
2019*	1k	5.08.07.0000003 HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	38	65.0	35,949.1	65	424	786.0	436,499.3	786
2019*	1k	5.08.07.0000004 PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU					41	69.0	8,233.1	69
2019*	1l	5.08.08.0000062 DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG)	29	5.4	5,201.2	36	388	76.9	78,060.8	662
2019*	1m	5.08.09.0000033 INFLIXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	49	24,083.5	220,994.4	90	269	179,414.6	1,353,597.9	489
2019*	1m	5.08.09.0000147 VEDOLIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG					219	133,500.0	1,535,525.8	444

*dane za rok 2019 obejmują miesiące styczeń - marzec

NFZ uprzejmie informuje, iż przekazywane dane nie stanowią opinii Prezesa Funduszu w zakresie, o którym mowa w art. 31a ust. 1 pkt 7 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581.), tj. w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.