



Rekomendacja nr 63/2019

z dnia 2 sierpnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
(WZJG) (ICD-10 K51)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” **pod warunkiem** obniżenia kosztu terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem obniżenia kosztu terapii.

W ramach analizy skuteczności klinicznej tofacytynibu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego jedynie względem placebo, w ramach którego wykazano wyższą skuteczność tofacytynibu. Dla aktywnych komparatorów przeprowadzono porównanie pośrednie, które wskazuje na możliwą wyższą skuteczność tofacytynibu względem infliksimabu w punktach końcowych związanych m.in. z remisją choroby czy wygojeniem śluzówki jelita (dot. to leczenia podtrzymującego). Dla porównania z wedolizumabm nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, różnice istotne statystycznie na niekorzyść tofacytynibu względem wedolizumabu w zakresie zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia oraz wystąpienia zapalenia zatok.

Należy podkreślić, że przeprowadzone porównanie pośrednie charakteryzuje się ograniczeniami, wynikającymi nie tylko z samej metodologii takiego porównania, ale również z heterogeniczności włączonych do niego badań. Ogranicza to wnioskowanie, co do rzeczywistych efektów klinicznych uzyskiwanych u pacjentów stosujących tofacytynib w porównaniu do obecnie refundowanych komparatorów.

Wyniki analizy ekonomicznej (analiza minimalizacji kosztów) wskazują, że wnioskowana technologia jest [redacted] niż obecnie refundowane komparatory ([redacted]).



Zgodnie z analizą wpływu na budżet (uwzględniającą aktualne ceny komparatorów), objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z [REDAKTOWANE] żeniem budżetu płatnika publicznego, które w wariancie [REDAKTOWANE] w kolejnych latach refundacji.

Mając na uwadze wyniki analiz Prezes Agencji uważa za zasadnie obniżenie kosztu terapii wnioskowaną technologią medyczną do kosztu najtańszego refundowanego komparatora.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl., EAN: 5415062342800, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] PLN
- Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100: cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

W przewlekłym przebiegu WZJG występują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu WZJG rozwija się przewlekły nieżyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nieleczone WZJG może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebicia 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.

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 WZJG 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.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi:

- 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 tiopuryn 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.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 1 lipca 2019 r. aktualnie 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.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Xeljanz stosowanego we wnioskowanym wskazaniu wskazał placebo, infliksymab oraz wedolizumab. Wybór ten należy uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Xeljanz zawiera substancję czynną tofacytynib, która jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xeljanz jest wskazany w:

- 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.
- w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego tłuszczowego 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).

- 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.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz we wskazaniu węższym niż zarejestrowane, wymienione w pozycji ostatniej (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Dla porównania tofacytynibu (TOF) z placebo (PLC) włączono badania z randomizacją:

- badanie II fazy (NCT00787202) oceniające efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu indukującym. Liczba pacjentów: 88. Okres obserwacji: 8 tygodni. Badanie charakteryzowało się niskim i niejasnym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Colaboration.
- próbę OCTAVE obejmującą:
 - OCTAVE Induction 1 (NCT01465763) i OCTAVE Induction 2 (NCT01458951) oceniające efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu indukującym. Liczba pacjentów w badaniach: 598 i 541 osób. Okres obserwacji: 8 tygodni.
 - OCTAVE Sustain (NCT01458574) oceniające efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu podtrzymującym. Liczba pacjentów w badaniu: 592 osoby. Okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badania charakteryzowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Colaboration.

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

- IFX vs PLC:
 - ACT-1 (NCT00036439) i ACT-2 (NCT00096655), których wyniki przedstawiono w 3 publikacjach: Feagan 2007, Rutgeerts 2005, Sandborn 2009 oraz fazy wydłużone tych badań (publikacja Reinisch 2012),
 - Kobayashi 2016 (publikacja Kobayashi 2016, badanie oznaczane również jako Japic CTI-060298),
 - Jiang 2015 (publikacja Jiang 2015);

- VDZ vs PLC: GEMINI 1 (NCT00783718).

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne
- RD (ang. *Risk Difference*) - różnica ryzyk
- OR (ang. *Odds Ratio*) - iloraz szans
- RB (ang. *Relative Benefit*) – korzyść względna
- NNT (ang. *Number Needed to Treat*) - liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym.
- NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego.

W analizie klinicznej do oceny punktów końcowych wykorzystano następujące skale:

- Skala Mayo - służy do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego). 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.
- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - kwestionariusz IBDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Składa się z 32 pytań zgrupowanych w 4 główne domeny: objawy jelitowe, objawy pozajelitowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Oceny jakości życia dokonuje się na podstawie pomiaru natężenia symptomów w skali 1–7, gdzie 7 oznacza brak objawu lub problemu, a 1 największe jego natężenie, dlatego im większa liczba zdobytych punktów, tym lepsza jest jakość życia osoby badanej.
- Kwestionariusz SF-36 - wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę 8 aspektów: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. *Mental Component Score*), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie TOF vs PLC

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem placebo dla wymienionych poniżej punktów końcowych.

1) Leczenie indukujące TOF 10mg:

- Odpowiedź kliniczna
 - Prawie dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w ocenie centralnej:

- RB=1,83 (95% CI: 1,40; 2,38), RD=0,27 (95% CI: 0,18; 0,37), NNT=4 (95% CI: 3; 6) badanie OCTAVE Induction 1;
- RB=1,93 (95% CI: 1,42; 2,61), RD=0,26 (95% CI: 0,17; 0,36), NNT=4 (95% CI: 3; 6) badanie OCTAVE Induction 2;
- Prawie dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w ocenie lokalnej:
 - RB=1,76 (95% CI: 1,37; 2,28), RD=0,26 (95% CI: 0,17; 0,36), NNT=4 (95% CI: 3; 6) badanie OCTAVE Induction 1;
 - RB=1,97 (95% CI: 1,46; 2,65), RD=0,29 (95% CI: 0,19; 0,38), NNT=4 (95% CI: 3; 6) badanie OCTAVE Induction 2;
- Remisja
 - Ponad dwu- i czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania remisji w ocenie centralnej:
 - RB=2,26 (95% CI: 1,21; 4,21), RD=0,10 (95% CI: 0,04; 0,16), NNT=10 (95% CI: 7; 24) badanie OCTAVE Induction 1;
 - RB=4,63 (95% CI: 1,73; 12,42), RD=0,13 (95% CI: 0,08; 0,18), NNT=8 (95% CI: 6; 13) badanie OCTAVE Induction 2;
 - Prawie dwu- i trzykrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania remisji w ocenie lokalnej:
 - RB=2,16 (95% CI: 1,29; 3,62); RD=0,26 (95% CI: 0,17; 0,36), NNT=0,13 (95% CI: 0,06; 0,20) badanie OCTAVE Induction 1;
 - RB=3,87 (95% CI: 1,74; 8,62), RD=0,15 (95% CI: 0,10; 0,21), NNT=7 (95% CI: 5; 11) badanie OCTAVE Induction 2;
- Wygojenie śluzówki jelita
 - Ponad dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania remisji w ocenie centralnej:
 - RB=2,01 (95% CI: 1,30; 3,10), RD=0,16 (95% CI: 0,08; 0,23), NNT=7 (95% CI: 5; 13) badanie OCTAVE Induction 1;
 - RB=2,45 (95% CI: 1,44; 4,17), RD=0,17 (95% CI: 0,10; 0,24), NNT=6 (95% CI: 5; 11) badanie OCTAVE Induction 2;
 - Około dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania remisji w ocenie lokalnej:
 - RB=1,85 (95% CI: 1,31; 2,60), RD=0,19 (95% CI: 0,11; 0,28), NNT=6 (95% CI: 4; 10) badanie OCTAVE Induction 1;
 - RB=2,40 (95% CI: 1,52; 3,78), RD=0,21 (95% CI: 0,13; 0,29), NNT=5 (95% CI: 4; 8) badanie OCTAVE Induction 2;
- Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo
 - Poprawa wyniku w skali Mayo o 1.9 punkta procentowego (-1,9 p.p. (95% CI: -2,5; -1,4) w badaniu OCTAVE Induction 1;
 - Poprawa wyniku w skali Mayo o 1.6 punkta procentowego (-1,6 p.p. (95% CI: -2,2; -1,0) w badaniu OCTAVE Induction 2;
- Jakość życia

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

2) Leczenie podtrzymujące TOF 5 mg (OCTAVE Sustain, 52 tyg.)

- ponad 3 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania remisji w grupie TOF, RB=3,09 (95% CI: 1,99;4,79), RD=0,23 (95% CI: 0,15; 0,31), NNT=5 (95% CI: 4; 7)
- prawie 3 krotnie wyższe prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita w grupie TOF, RB=2,85 (95% CI: 1,91;4,25), RD=0,24 (95% CI: 0,16;0,32) NNT=5 (95% CI: 4; 7)
- poprawa wyniku całkowitego w skali Mayo w grupie TPF, zarówno w 24 tygodniu: MD = -2,60 (95% CI: -3,43; -1,77), jak i 52 tygodniu badania: MD = -2,50 (95% CI: -3,48; -1,52).
- istotnie większą poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ w grupie TOF, 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.
- Wyższą średnią poprawę wyników skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 osiąganych przez chorych w trakcie leczenia podtrzymującego grupie TOF w 24 tygodniu obserwacji: MD = 4,70 (95% CI: 0,75; 8,65), oraz w 52 tygodniu: MD = 5,20 (95% CI: 0,30; 10,10).
- poprawa średniego wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 w grupie TOF, MD = 6,20 (95% CI: 1,25; 11,15).

Dla następujących punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie wyników:

1) Leczenie indukujące:

- Kliniczna odpowiedź na leczenie (Sandborn 2012);
- Odpowiedź endoskopowa;
- Biomarkery (CRP, kalprotektyna w kale);
- Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo oraz zmiana wyniku częściowego w skali Mayo (Sandborn 2012);
- Jakość życia – IBD, klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ (Sandborn 2012).

2) Leczenie podtrzymujące:

- Odpowiedź kliniczna;
- Biomarkery (CRP).

Porównanie pośrednie



Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie

Dla większości ocenianych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami, w tym: zdarzeń niepożądanych(ang. adverse events, AEs) prowadzące do przerwania leczenia, spowodowane zakażeniami, specjalnego zainteresowania, związane z nowotworzeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wyniki istotne statystycznie w zakresie bezpieczeństwa na korzyść TOF dla obu analizowanych dawek uzyskano dla następujących punktów końcowych:

- Ryzyko przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, było o około połowę mniejsze niż w grupie placebo:
 - dla dawki TOF 5 mg RR=0,49 (95%CI: 0,29; 0,82), NNT=11 (95%CI: 7; 36),
 - dla dawki TOF 10 mg RR=0,52 (95%CI: 0,31; 0,87), NNT=12 (95%CI: 7; 47).
- U mniejszego odsetka chorych z grupy TOF stwierdzano pogorszenie WZJG:
 - dla dawki TOF 5 mg RR=0,51 (95%CI: 0,36; 0,72), NNT=6 (95%CI: 4; 11),
 - dla dawki TOF 10 mg RR=0,41 (95%CI: 0,28; 0,61), NNT=5 (95%CI: 4; 8).
- Wśród zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia istotnie statystycznie rzadziej podczas terapii podtrzymującej stwierdzono zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym pogorszenie WZJG, odpowiednio:
 - dla dawki TOF 5 mg :
 - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: RR=0,54 (95%CI: 0,39; 0,76), NNT=6 (95%CI: 4; 13),
 - Pogorszenie WZJG RR = 0,51 (95%CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95%CI: 4; 11),
 - dla dawki TOF 10 mg
 - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: RR = 0,55 (95%CI: 0,38; 0,79), NNT=7 (95%CI: 5; 17),
 - Pogorszenie WZJG RR=0,46 (95%CI: 0,31; 0,68), NNT=6 (95%CI: 4; 11).

Z kolei dla obu wspomnianych dawek tofacytynibu istotnie statystycznie większe było ryzyko wystąpienia infekcji i zakażeń,

- dla dawki TOF 5 mg :RR = 1,78 (95%CI: 1,03; 3,06), NNH = 15 (95% CI: 8; 177),
- dla dawki TOF 10 mg RR = 2,58 (95% CI: 1,55; 4,29), NNT = 7 (95% CI: 5; 14).

Porównanie pośrednie

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xeljanz najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących TOF 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 TOF i PLC, 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.

Komunikaty bezpieczeństwa:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): komunikat dot. stosowania Xeljanz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zatorowości płuc.

Ponadto na stronie URPL odnaleziono następujące informacje o przeciwwskazaniach do stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Dotyczy ono pacjentów, u których występuje co najmniej jeden z 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 zmienione leczenie na terapię alternatywną.

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

Ponadto na stronach 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).

- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*): odnaleziono dane dotyczące oceny ryzyka związanego z leczeniem preparatem Xeljanz (FDA 2018). Opracowanie porusza następujące grupy działań niepożądanych związanych z leczeniem preparatem Xeljanz: ciężkie zakażenia, nowotwory lite i zespoły limfoproliferacyjne, odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych.
- 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 żółdkowo-jelitowych (n = 9337).

Skuteczność praktyczna

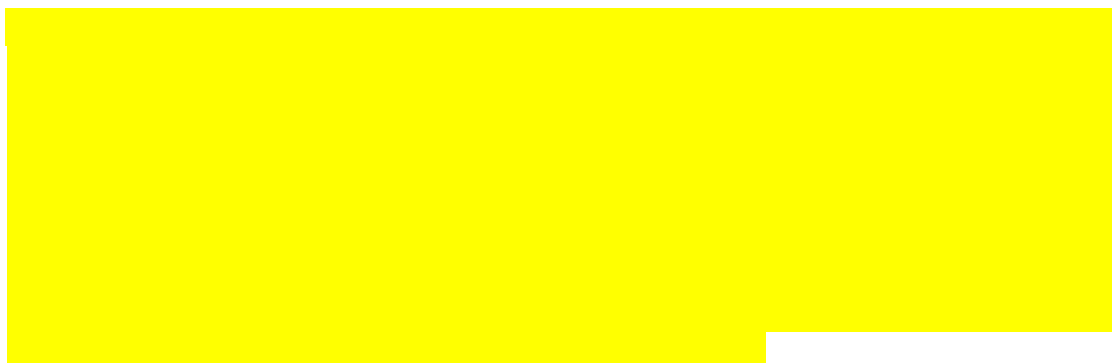
Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tofacytynib z refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu lekami (infliksymb, wedolizumab). Z tego powodu wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo), które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednio z uwagi na charakter tej metody.
- 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 rasy azjatyckiej.

•



- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej TOC przeprowadzono względem IFX i VDZ z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). 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 programu lekowe (NFZ 124/2018).

Oszacowano 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.

najwyższa cena netto za opakowanie TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii:

IFX wynosi:

- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 5 mg (EAN: 5907636977100) – PLN;
- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 10 mg (EAN: 5415062342800) – PLN.

VDZ wynosi:

- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 5 mg (EAN: 5907636977100) – PLN;
- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 10 mg (EAN: 5415062342800) – PLN.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność uzyskanych wyników w ramach analizy podstawowej.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Zgodnie z najnowszym Komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), 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 dotyczącym wartości refundacji leków za miesiące styczeń-marzec 2019 r.
- Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Ponadto zarówno w analizach wnioskodawcy opiniowanych m.in. przez CADTH wnioskodawca wybrał analizę użyteczności kosztowej (CUA) jako technikę analityczną.

Obliczenia własne Agencji

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

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

W analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość tofacytynibu nad refundowanym komparatorem, w związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Obliczenia własne Agencji wskazują, że urzędowa cena zbytu produktu Xeljanz nie powinna być wyższa niż:

- w porównaniu z inflixymabem: 2340,36 zł za opakowanie 5 mg i 4681,152 zł za opakowanie 10 mg.
- W porównaniu z wedolizumabem: 2093,04 zł za opakowanie 5 mg i 4185,216 zł za opakowanie 10 mg.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi po osób [] osoby w kolejnych latach finansowania. 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

Wprowadzenie finansowania preparatu Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego będzie wiązało się z:

[Redacted text block]

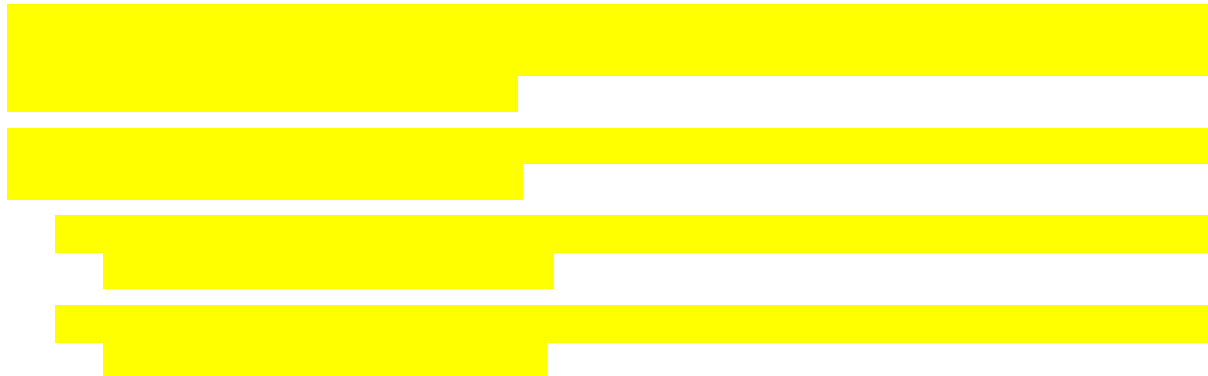
Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Niepewność dot. liczebności populacji docelowej dla ocenianej technologii.
Z jednej strony populacja może być niedoszacowana. 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 przez osoby, u których droga dożylna (infliksymab i wedolizumab) jest nieakceptowalna.
Z drugiej strony, mając na uwadze otrzymane dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55, można stwierdzić, że populacja docelowa [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. Wyniki uzyskane na podstawie opinii ekspertów cechuje jednak niepewność.
- 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 obwieszczeniem 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).

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.



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertki kliniczni wskazali następujące uwagi do programu lekowego:

- Konieczność dodania do kryteriów kwalifikacji zapisów raportu EMA dot. przeciwwskazań do stosowania tofacitinibu w dawce 2 x 10 mg. Dokument wskazuje na następujące grupy pacjentów: z niewydolnością serca, z wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia, którzy przebyli żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, (zarówno dotyczącą żył głębokich) jak i przebyli zatorowość płucną), które stosują doustne leki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, z nowotworami, które mają planowane duże zabiegi chirurgiczne. 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.
- Do kryteriów kwalifikacji powinno „dodać się umiarkowaną do wyszczególnionej ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – zgodnie ze wskazaniami”
- „Cięża lub karmienie 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.”
- „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.”
- „Monitorowanie leczenia: morfologia z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych (stosowna modyfikacja leczenia w razie limfocytopenii, granulocytopenii i spadku stężenia hemoglobiny)”
- Do monitorowania leczenia: „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.”

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia WZJG:

- Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego 2017
- Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2013/update 2015
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019
- American College of Gastroenterology (ACG) 2019
- European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2017
- World Gastroenterology Organization (WGO) 2016
- American Gastroenterology Association (AGA) 2015

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 postać WZJG zalecane są 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna), a w dalszej kolejności tiopuryny: merkaptopuryna lub (zwłaszcza u chorych steroidoopornych/steroidozależnych). W przypadkach nietolerancji tiopuryn 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).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne

- Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) 2019,
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2019,
- Scottish Medicine Consortium (SMC) 2019,
- National Institute for Health and Care Excellence (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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG 2018 wskazano, iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona.

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%. Lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

Xeljanz (tofacytynib) 10 mg jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4611.2018.PB.IV; PLR.4600.4610.2018.PB.IV), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl., EAN: 5415062342800; Xeljanz, tofacytynib, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100. W ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 65/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacytynibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacytynibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
2. Raport nr OT.4331.20.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: «Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)»”. Data ukończenia: 18.07.2019 r.