



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Xeljanz (tofacytynib)
we wskazaniu:

"Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu
agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)"

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.24.2019

Data ukończenia: 25 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
ADA	adalimumabum
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	walijska agencja oceny technologii medycznych (All Wales Medicines Strategy Group)
BASDAI	skala oceny aktywności choroby (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
bd	brak danych
bdMARDs	biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CD	cena detaliczna
CER	certolizumabum pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CRP	stężenie białka C-reaktywnego
csDMARDs	konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CZN	cena zbytu netto
DAS	wskaźnik oceny aktywności choroby (ang. Disease Activity Score)
DAS28-CRP	skala oceny aktywności choroby (ang. Disease Activity Score-28 with C-Reactive Protein, CRP);
DDD	dzienna dawka dobową
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMARDs	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs)
DSS	skala oceniająca nasilenie zapalenia palców (ang. Dactylitis Severity Score);
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. EuroQol-5D)
ETA	etanercept
EULAR	The European League Against Rheumatism
FACIT-F	skala oceniająca zgłaszane przez pacjenta zmęczenie oraz jego wpływ na codzienne funkcjonowanie (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)
G-BA	instytucja, której zadaniem jest m.in. decydowanie o tym, jakie leki i formy terapii oferowane są w ramach niemieckiej służby zdrowia, w skład którego wchodzi lekarze, dentyści i ubezpieczyciele (niem. Gemeinsame Bundesausschuss)
GOL	golimumab
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAQ-DI	skala oceny niepełnosprawności (ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index)
HAS	francuska agencja oceny technologii medycznych (fr. Haute Autorité de Santé)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

IL-12/23	interleukina 12/23
IL-17	interleukina 17
INF	infliksimab
INX	iksekizumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEI	skala oceniająca zajęcie przez chorobę przyczepów ścięgniastych (ang. Leeds Enthesitis Index)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MR	rezonans magnetyczny
mTSS	skala Sharpa w modyfikacji van der Heijde (ang. Modified Total Sharp Score)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/a	niemożliwe do oszacowania
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. National Institute for Health and Care Excellence)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PDE-4	fosfodiesteraza typu 4
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PO	poziom odpłatności
PsARC	kryteria poprawy klinicznej w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang.: Psoriatic Arthritis Response Criteria)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RF	czynnik reumatoidalny
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)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	rentgenogram
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SCK	sekukinumab
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Short Form Health Survey)
SMC	szkocka agencja oceny technologii medycznych (ang. Scottish Medicines Consortium)
SPARCC	kanadyjska skala oceny choroby (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
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
TOF	tofacytynib
UCZ	urzędowa cena zbytu

UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonogram
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 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.)
WDN	wysokość dopłaty NFZ
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zrowia
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	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	34
4. Ocena analizy klinicznej	35
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	37
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	45
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	54
4.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54
4.3. Komentarz Agencji	58

5. Ocena analizy ekonomicznej	64
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	65
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	68
5.2.2. Wyniki analizy progowej	69
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	69
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	72
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	74
5.4. Komentarz Agencji	78
6. Ocena analizy wpływu na budżet	80
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	80
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	81
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	84
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	85
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	86
6.4. Komentarz Agencji	87
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	89
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	90
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	93
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	95
11. Kluczowe informacje i wnioski	96
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	101
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	105
14. Źródła	106
15. Załączniki	112

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.05.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4596.2018.15.KZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5907636977100;
 - Wnioskowane wskazanie: „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”
-

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

- w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Xeljanz 5mg x 56 szt. –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2018.r., znak PLR.4600.4596.2018.15.KZ 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.06.2019 r., znak OT.4331.24.2019.JW.4. W ww. piśmie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.07.2019 r. pismem z dnia 01.07.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOR] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, 2018.
- [REDAKTOR] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, 2018.
- [REDAKTOR] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza minimalizacji kosztów. HealthQuest. Warszawa, 2018.
- [REDAKTOR] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 2018.
- [REDAKTOR] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest. Warszawa, 2018.

W ramach uzupełnienia raportu HTA dla leku Xeljanz zgodnie z uwagami Prezesa AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.24.2019.JW.4 dołączono następujące dokumenty:

- [REDAKTOR] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)
- [REDAKTOR] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)
- [REDAKTOR] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja

na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza minimalizacji kosztów. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)

- [REDACTED] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)
- [REDACTED] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)
- [REDACTED] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Aneks. Warszawa, 2018.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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 Xeljanz

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xeljanz, tabletki powlekane, 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5907636977100
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L04AA29 leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	tofacytynib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego B.35."Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)"
Dawkowanie	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów lub łuszczycowe zapalenie stawów</u> Zalecana dawka to 5 mg podawane dwa razy na dobę.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u> Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p><u>Przerwanie i zaprzestanie leczenia</u> Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie tofacytyn bem należy przerwać i wznowić dopiero po ustąpieniu zakażenia.</p> <p>W przypadku stwierdzenia w wynikach badań laboratoryjnych krwi nieprawidłowości zależnych od dawki, w tym limfopenii, neutropenii i niedokrwistości, konieczne może być przerwanie dawkowania. Zalecenia dotyczące przerwania dawkowania lub trwałego zaprzestania leczenia wydawane są w zależności od stopnia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych.</p> <p>Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi mniej niż 750 komórek/mm³ i/lub bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³ i/lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl.</p> <p><u>Szczególne populacje</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

Źródło: ChPL Xeljanz

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Xeljanz

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017, EMA Data rejestracji w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów: 26 kwiecień 2018, EMA Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1178/001, EU/1/17/1178/002, EU/1/17/1178/003, EU/1/17/1178/004, EU/1/17/1178/005, EU/1/17/1178/006, EU/1/17/1178/007, EU/1/17/1178/008, EU/1/17/1178/009, EU/1/17/1178/014
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (MTX, ang. 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></p> <p>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></p> <p>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	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy Xeljanz jest oznaczony znakiem czarnego trójkąta. Oznacza to, że będzie on dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.</p>

Źródło: ChPL Xeljanz

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xeljanz we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Omawiany produkt leczniczy był natomiast przedmiotem oceny AOTMiT w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” – zlecenie nr 59/2018 w BIP Agencji. W ramach oceny uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania tego leku (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku). Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i wskazał, iż koszty stosowania tofacytynibu powinny być obniżone do kosztów leczenia certolizumabem (Rekomendacja nr 58/2018 z dnia 14 czerwca 2018 r.).

Dodatkowo, w chwili obecnej w Agencji toczy się postępowanie dla produktu leczniczego Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 10 mg, 56, tabl. EAN: 5415062342800 oraz Xeljanz (tofacitinibum) tabletki powlekane, 5 mg, 56, tabl., EAN: 5907636977100 dotyczące refundacji w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" – zlecenie nr 93/2019 w BIP Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego (wnioskowane jest dołączenie tofacytynibu do istniejącego programu lekowego B35)*
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

*wraz z wnioskiem refundacyjnym dla tofacytynibu został dołączony program lekowy, w ramach którego wszystkie leki dostępne w programie są monitorowane po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej. Jednakże zgodnie z obwieszczeniem MZ aktualnym na lipiec oraz wcześniejszym obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku dla leku Xeljanz, sekukinumab jest monitorowany inaczej niż leki z grupy inhibitorów TNF alfa, czyli po 120 dniach (± 14 dni) i 210 dniach (± 28 dni) od

pierwszego podania substancji czynnej. Zmiana zapisu programu lekowego dotycząca ujednoczenia częstości monitorowania pacjentów w programie była osobnym przedmiotem oceny Agencji – zlecenie MZ nr 149/2019 w BIP Agencji. W ramach niniejszego opracowania zostaną przedstawione wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniające oba zapisy dotyczące monitorowania sekukinumabu.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Treść proponowanego programu lekowego przedstawiona poniżej odnosi się jedynie do wnioskowanej technologii medycznej – Xeljanz (tofacytynib). Należy jednak pamiętać, iż wnioskowane jest dołączenie leku Xeljanz do istniejącego programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, w ramach którego refundacją objęte są następujące substancje czynne: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab.

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<p>[Redacted text]</p>
Dawkowanie	<p>[Redacted text]</p>

<p>Czas leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Adekwatna odpowiedź na leczenie</p>	<p>[Redacted text]</p>

Kryteria i warunki zamiany terapii na inną	
Kryteria wyłączenia z programu	
Kryteria ponownego włączenia do programu	
Monitorowanie programu	

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” opisane w rozdziale powyżej. Wskazanie refundacyjne jest bardziej uszczegółowione od wskazania rejestracyjnego leku, które brzmi „tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem 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)".

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Xeljanz w łuszczycowym zapaleniu stawów o przebiegu agresywnym, produkt leczniczy będzie dostępny w ramach programu lekowego przy odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Produkt leczniczy Xeljanz nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu, zatem nie ma ustalonej urzędowej ceny zbytu.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest włączenie produktu leczniczego Xeljanz do istniejącego programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” oraz utworzenie osobnej grupy limitowej. Program B.35 obejmuje terapię następującymi substancjami czynnymi: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab. Wszystkie ww. substancje czynne mają osobne grupy limitowe.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do tofacytynibu - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Tym samym objęcie refundacją tofacytynibu będzie wymagać utworzenia osobnej grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

Program lekowy

Jak wspomniano w rozdziale 3.1.2.1 wraz z wnioskiem refundacyjnym dla tofacytynibu został dołączony program lekowy, w ramach którego wszystkie leki dostępne w programie są monitorowane po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej. Jednakże zgodnie z obwieszczeniem MZ aktualnym na lipiec oraz wcześniejszym obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku dla leku Xeljanz, sekukinumab jest monitorowany inaczej niż leki z grupy inhibitorów TNF alfa, czyli po 120 dniach (\pm 14 dni) i 210 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej. Wpływ zmiany zapisu w programie lekowym dotyczącej częstości monitorowania sekukinumabu na wyniki porównania z wnioskowaną interwencją zostaną przedstawione w rozdziale AWA dotyczącym analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. Ponadto

w rozdziale 8 zostaną przytoczone opinie ekspertów w powyższej sprawie oraz opinie Agencji przygotowane w ramach zlecenia MZ nr 149/2019 w BIP Agencji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniastych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.

Postaci ŁZS:

1. zapalenie kilku stawów (lub jednego), zwykle niesymetryczne (dotyczy ok. 70% przypadków);
2. zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do RZS, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy (ok. 15% pacjentów);
3. zapalenie stawów, głównie stawów międzypaliczkowych i dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% pacjentów);
4. zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu, gdzie dochodzi do osteolizy kości palców (palce teleskopowe) oraz uogólnionego zeszywnienia stawów (dotyczy ok. 5% pacjentów);
5. zapalenie stawów kręgosłupa skojarzone z poprzednimi postaciami lub bez objawów ze strony innych stawów, podobne do zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, które może być ograniczone do odcinka szyjnego kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych (pozostałe 5% pacjentów).

Epidemiologia

Szacuje się, że częstość występowania łuszczycy w populacji wynosi około 2%. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczycyca plackowata, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszczycę plackowatą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów dotyka równie często kobiet i mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS objawia się zwykle między 20. a 50. r.ż. Wyróżnia się również postać młodzieńczą, która występuje między 9. a 12. r.ż.

Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii. Dane dotyczące zapadalności pochodzące z krajów takich jak Szwecja, Czechy, Grecja, Argentyna, Stany Zjednoczone oraz Finlandia wskazują, że częstość zachorowań jest w tych krajach porównywalna i zawiera się w przedziale od 3 do 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Jedno z badań, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na dorosłych pacjentach spełniających kryteria CASPAR, określiło trendy w zapadalności na ŁZS w latach 1970-1999 – zapadalność standaryzowana ze względu na wiek i płeć wzrosła znacząco z 3,6 na 100 tys. mieszkańców w latach 1970-1979 do 9,8 w latach 1990-1999.

Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech. W badaniach przeprowadzonych w Argentynie chorobowość była na poziomie 0,07%, w Ameryce Północnej wynosiła 0,16% (w obu badaniach pacjenci kwalifikowani byli na podstawie kryteriów CASPAR). Większość badań pochodzi z Ameryki Północnej i Europy, brakuje danych na temat chorobowości w Afryce oraz w wielu częściach Azji i Ameryki Południowej.

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyżej przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.

Etiologia i patogenez

Nie jest znana przyczyna ŁZS. Prawdopodobnie choroba ta rozwija się na skutek predyspozycji genetycznych, a także urazów oraz zakażeń wirusowych i bakteryjnych, co jest związane z nieprawidłową odpowiedzią limfocytów T. Szacuje się, że ryzyko zachorowania u osób, których rodzice chorowali na ŁZS jest 50-krotnie większe niż w populacji ogólnej.

ŁZS charakteryzuje się wzmożoną odpowiedzią humoralną i komórkową. Ponadto objawia się podobnymi jak w RZS naciekami limfocytów na błonie maziowej. Wśród zmian występujących w ŁZS wyróżnia się: aktywację i ekspansję keratynocytów (w skórze) i synowocytów (w stawach), nacieki z komórek jednojądrowych oraz angiogenezę. Ponadto odnotowuje się wzmożoną ekspresję cytokin prozapalnych TNF- α .

Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze pojawiają się objawy stawowe. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci.

Na podstawie obecności takich czynników jak: zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgnistych oraz obecność palców kielbaskowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką – patrz tabela poniżej.

Tabela 5. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby.

Postać ŁZS		
Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
<ul style="list-style-type: none"> zajęcie < 5 stawów obwodowych; niewystępowanie zmian w badaniu radiologicznym; brak upośledzenia sprawności; minimalna wartość wskaźnika jakości Życia; dość dobra subiektywna ocena chorego; powierzchnia chorobowo zmienionej skóry <5, PASI <5 lub brak objawów ze strony skóry; łagodny ból kręgosłupa, bez pogorszenia sprawności; objawy zapalenia jednego lub dwóch przyczepów ścięgnistych; objawy <i>dactylitis</i> bez upośledzenia sprawności czy dolegliwości bólowych. 	<ul style="list-style-type: none"> zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); zmiany w badaniu radiologicznym; nieadekwatna odpowiedź na leczenie; umiarkowane pogorszenie sprawności; zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI >4; objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w ponad dwóch miejscach lub pogorszenie sprawności; objawy <i>dactylitis</i> z obecnymi nadżerkami lub upośledzeniem funkcji palca. 	<ul style="list-style-type: none"> zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); nasilone zmiany w badaniu radiologicznym; nieadekwatna odpowiedź na leczenie; znaczna niesprawność; zaawansowane zmiany skórne; powierzchnia zajętej skóry >10; PASI >10; brak reakcji na leczenie w przypadku zajętych stawów kręgosłupa; pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgnistych lub objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w więcej niż dwóch miejscach; objawy <i>dactylitis</i> mimo leczenia.

Rozpoznanie i diagnostyka

Kryteria CASPAR

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR, których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4% (zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii rekomendują stosowanie tych kryteriów). ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgnistych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 poniższych kategoriach:

- łuszczycy stwierdzona obecnie u chorego (2 pkt.) lub w wywiadzie u chorego (1 pkt.) lub kogoś z rodziny (krewny I lub II stopnia, 1 pkt.);
- typowe zmiany łuszczycowe paznokci – odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie (1 pkt.);
- ujemny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy (1 pkt.);
- dactylitis* (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kielbaskowaty) obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa (1 pkt.);
- cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczzonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy (1 pkt.).

Kryteria wg Bennetta

W celu rozpoznania ŁZS, można wykorzystać również kryteria wg Bennetta:

- kryterium obowiązkowe – dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej;

- kryteria dodatkowe:
 - obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda);
 - obecność dactylitis;
 - niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
 - nieobecność guzków reumatoidalnych;
 - negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;
- kryterium obowiązkowe – dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej;
- kryteria dodatkowe:
 - obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda);
 - obecność dactylitis;
 - niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
 - nieobecność guzków reumatoidalnych;
 - negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;
 - nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk);
 - obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, lub syndesmofitów, lub kostnienia około kręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym.

Postać osiową stwierdza się, gdy występuje zapalny ból pleców, charakterystyczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa oraz kryteria radiologiczne.

Badania pomocnicze

Rozpoznanie może ułatwić wykonanie szeregu badań pomocniczych, wśród których wyróżnia się:

- badania laboratoryjne (przede wszystkim OB i CRP, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27);
- badania obrazowe (RTG, MR, USG);
- badanie płynu stawowego.

Leczenie ŁZS

Celem leczenia ŁZS jest zahamowanie postępu choroby i umożliwienie normalnego funkcjonowania. Chociaż nie zawsze jest możliwe osiągnięcie pełnej remisji (czyli stanu, gdy nie ma żadnych cech obecności choroby), coraz częściej można utrzymać jej aktywność na małym poziomie.

Najważniejsze leki stosowane w ŁZS to:

- **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ)** – u wielu osób wystarczają do opanowania objawów zapalenia stawów, natomiast nie wpływają na zmiany skórne; w okresie zaostrzenia choroby stosuje się je codziennie w odpowiednio dużej dawce; należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania NPLZ takich jak: choroba nerek, nadciśnienie tętnicze czy choroba wrzodowa oraz możliwych działaniach niepożądanych;
- **glikokortykosteroidy** – podaje się je głównie do wnętrza zajętego stawu, tak aby skutecznie zmniejszyć objawy zapalenia;
- **leki modyfikujące działanie układu odpornościowego:**
 - metotreksat – jest jednym z najczęściej stosowanych leków w przypadku aktywnego zapalenia stawów, często zmniejsza również zmiany skórne; lek ten podaje się raz w tygodniu – doustnie, podskórnym lub domięśniowo; przy jego stosowaniu stosuje się suplementację kwasu foliowego,
 - inne leki, takie jak: sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna i leflunomid;
- **leki biologiczne** – grupa leków, która zrewolucjonizowała leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym; w ŁZS i łuszczycy stosuje się kilka preparatów (m.in.: etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab,

certolizumab pegol); leki te zmniejszają objawy zapalenia stawów i prawdopodobnie hamują również niszczenie stawów oceniane za pomocą badań obrazowych; zmniejszeniu ulegają również objawy choroby w obrębie skóry oraz oczu; ich zastosowanie jest obecnie ograniczone do ciężkiej postaci choroby, opornej na inne leki.

Rokowanie i przebieg naturalny

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. W innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.

Opinie ekspertów otrzymane w ramach prac nad niniejszą AWA dotyczące śmiertelności w tej grupie chorych nie są jednoznaczne. Prof. Witold Tlustochowicz oraz pProf. dr hab. Marzena Olesińska są zdania, iż u pacjentów z ŁZS ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną nie jest zwiększone. Niemniej wszyscy eksperci podkreślają zwiększone ryzyko związane z chorobami układu krążenia.

Źródło: OT.4351.32.2017; OT.4351.14.2017_Cosentyx, Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej. Szczegóły odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów

Ekspert	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
Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	<i>W programie ŁZS leczonych jest około 1 200 osób</i>	<i>~100 osób/rok</i>	<i>20-30 osób</i>	<i>Dane NFZ i źródła własne</i>
Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM w Warszawie	<i>100 000*</i>	<i>1 500</i>	<i>3-5</i>	<i>*dane NFZ Reszta szacunek własny.</i>
Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	<i>15 000*</i>	<i>300-600</i>	<i>10-20% wszystkich chorych</i>	<i>*szacunek oparty na danych z krajów leżących w pobliżu na podstawie: Kucharz i wsp. Forum Reumatol. 2016:2:97. Reszta szacunek własny.</i>
Prof. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	<i>45 000</i>	<i>3-8/100 000</i>	<i>1 500 osób</i>	<i>Dane własne</i>

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ za lata 2017 – 2018 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowe zapalenie stawów (zgodnie z kodami ICD-10 ŁZS przyjętymi w programie lekowym), które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowe zapalenie stawów według danych NFZ

Kod ICD-10	Liczba pacjentów w 2017 r.	Liczba pacjentów w 2018 r.
L40.5 – łuszczycowe zapalenie stawów	9 466	10 486
M07.1 – łuszczycowe okaleczające zapalenie stawów	8 650	9 218

Kod ICD-10	Liczba pacjentów w 2017 r.	Liczba pacjentów w 2018 r.
M07.2 – łuszczycowa spondyloartropatia M07.3 – Inne łuszczycowe artropatie		
L40.5 lub M07.1, lub M07.2, lub M07.3	15 644	17 050

Ponadto w ramach prac nad niniejszą analizą otrzymano dane od NFZ za lata 2016-2018 dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)”. Zgodnie z powyższymi danymi łączna liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.35 w latach 2016-2018 wynosiła: 1189, 1390 i 1622. W przypadku rozbicia na poszczególne substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego łączna liczba pacjentów leczonych lekami refundowanymi w programie jest wyższa ze względu na to, że część pacjentów stosowało więcej niż jeden lek w ciągu roku (tabela poniżej). Z danych NFZ wynika, że w latach 2016-2018 najczęściej stosowanym lekiem był adalimumab, a następnie golimumab i etanercept (tabela poniżej).

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.35 w latach 2016-2018 wg danych NFZ

Lek	2016		2017		2018	
	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%
adalimumab	735	59%	839	58%	925	55%
etanercept	247	20%	250	17%	294	17%
infliksymab	50	4%	69	5%	100	6%
certolizumab pegol	-	-	18	1%	34	2%
golimumab	205	17%	268	19%	316	19%
sekukinumab	-	-	-	-	10	1%
Łącznie	1237	100%	1444	100%	1679	100%

Komentarz analityków Agencji:

Szacunki ekspertów klinicznych w odniesieniu do liczebności chorych na ŁZS w Polsce cechuje znaczna rozbieżność. Eksperti wskazali bowiem wartości w zakresie od 15 000 do 100 000 osób. Dane pochodzące z baz NFZ wskazują, iż w 2018 r. w Polsce leczonych było ok. 17 000 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10 L40.5 lub M07.1, lub M07.2, lub M07.3). W ramach programu lekowego w 2018 r. leczonych było 1622 pacjentów. Dane pochodzące z wcześniejszych lat wskazują na dużą dynamikę wzrostu liczby pacjentów w programie. Od 2016 r. liczba pacjentów w programie wzrastała o ok. 17% rocznie.

Szacunki ekspertów klinicznych cechuje również znaczna rozbieżność w odniesieniu do liczebności populacji pacjentów, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Tym samym na podstawie zebranych opinii nie jest możliwe oszacowanie przewidywanej liczby pacjentów, którzy mogą stosować lek Xeljanz w przypadku jego refundacji.

Do ekspertów klinicznych zwrócono się również z pytaniem dotyczącym wpływu objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz na liczbę pacjentów aktywnie leczonych w programie lekowym. Zdaniem prof. Joanny Narbutt refundacja leku Xeljanz być może spowoduje wzrost tej liczby o ok. 10%. Prof. Marzena Olesińska wskazała, że *liczba pacjentów zwiększy się, gdyż leczenie w programie lekowym będą mogli kontynuować chorzy, u których terapia inhibitorami TNFalfa i/lub sekukinumabem okazała się nieskuteczna, bądź wystąpiły działania niepożądane ww. leków, które uniemożliwiły dalsze leczenie*. Natomiast prof. Witold Tłustochowicz i prof. Eugeniusz Kucharz są zdania, iż włączenie nowego leku do programu nie wpłynie na wyraźne zwiększenie liczby leczonych pacjentów. Zdaniem prof. Tłustochowicza spowodowane jest to wyczerpaniem możliwości organizacyjnych obecnego programu. *Ośrodki leczenia biologicznego nie są w stanie przyjąć więcej chorych. Ilość leczonych chorych w programie jest stała od kilku lat. Istnieje możliwość przenoszenia chorych leczonych anty TNF na leczenie tofacytynibem*. Prof. Eugeniusz Kucharz zaznaczył, iż *duża część chorych leczonych preparatem Xeljanz to chorzy, którzy bez refundacji tego preparatu byłiby leczeni biologicznie. Tak więc sumarycznie liczba chorych leczonych nie powinna się istotnie zwiększyć*.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę informacji naukowej Medline (zastosowano słowa kluczowe dotyczące populacji: psoriatic arthritis, psoriasis arthritis i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus),
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<http://kce.fgov.be>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto przeszukano strony organizacji oraz towarzystw naukowych mających w obszarze swoich zainteresowań leczenie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.06.2019 r. Do przeglądu włączono publikacje w języku polskim lub angielskim. Ponadto w związku z rejestracją nowych leków w leczeniu ŁZS w ostatnich latach, w opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w okresie ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, dotyczące leczenia pacjentów z ŁZS w przypadku braku skuteczności standardowych DMARD, przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych, w tym jedne polskie i 4 rekomendacje NICE (brytyjskie), a ponadto amerykańskie ACR/NPF 2018, europejskie EULAR 2015 oraz międzynarodowe GRAPPA 2015.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Tłustochowicz 2016 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji; <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji;	Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji lub jeżeli nie może zostać ona osiągnięta, alternatywnym celem jest osiągnięcie minimalnej/niskiej aktywności choroby. Leczenie ŁZS powinno być kompleksowe i oparte na wytycznych EULAR. <u>Brak danych o sile i poziomie dowodów</u>
Wytyczne zagraniczne	
ACR/NPF 2018 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> American College of Rheumatology and the National Psoriasis Foundation	Wytyczne wskazują, iż w leczeniu ŁZS stosuje się leczenie farmakologiczne, leczenie nefarmakologiczne oraz leczenie objawowe Do terapii farmakologicznych zalicza się: <ul style="list-style-type: none"> • Doustne małe cząsteczki (OSM, ang. oral small molecules) – metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, leflunomid, apremilast, • Inhibitory TNF (TNFi) – etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, • Inhibitor interleukiny-12 i 23 (IL12/23i) – ustekinumab, • Inhibitory interleukiny-17 (IL-17i) – sekukinumab, ksekizumab, brodalumab, • CTLA4 immunoglobulina (CTLA4-Ig) – abatacept, • Inhibitor JAK – tofacytynib. Na terapie objawowe składają się: niesteroidowe leki przeciwzapalne, układowe glikokortykosteroidy i miejscowe glikokortykosteroidy w zastrzykach. <u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia OSM zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi zamiast wyboru innego OSM (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL-17i (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i zamiast wyboru innego OSM (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i zamiast wyboru innego OSM (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Dodanie apremilastu do aktualnej terapii OSM co jest bardziej preferowane niż zmiana na apremilast (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny OSM (oprócz apremilastu) niż dodanie kolejnego OSM, • Zmianę terapii na monoterapię TNFi niż na terapię skojarzoną metotreksatem i TNFi (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL12/23i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią TNFi zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL-17i (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi (w skojarzeniu z metotreksatem lub bez) niż dodatnie metotreksatu do stosowanego TNFi w monoterapii (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię innym lekiem z grupy TNFi niż na terapię skojarzoną metotreksatem i innym lekiem z grupy TNFi (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL12/23i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia TNFi w skojarzeniu z metotreksatem zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi w skojarzeniu z metotreksatem niż monoterapię innym lekiem z grupy TNFi (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Zmianę terapii na monoterapię IL12/23i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią IL-17i zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inny IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), Zmianę terapii na lek z grupy TNFi niż dodatnie metotreksatu do IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i niż na terapię innym lekiem IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i niż dodanie metotreksatu do IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: oparto na metodologii GRADE</u></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka – jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego</i></p> <p><i>Umiarkowana – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny</i></p> <p><i>Niska – nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niska – mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p><i>Zalecenie może być na korzyść lub przeciw proponowanej interwencji i być określone jako silne lub warunkowe. Według GRADE zalecenie jest sklasyfikowane jako silne, jeśli panel jest bardzo przekonany, że korzyści z interwencji wyraźnie przewyższają szkody (lub odwrotnie); zalecenie warunkowe uwzględnia niepewność dotyczącą stosunku korzyści do ryzyka, na przykład w sytuacji gdy jakość dowodów jest niska lub bardzo niska, lub gdy decyzja jest wrażliwa na indywidualne preferencje pacjenta, lub gdy oczekuje się, że koszty wpłyną na decyzję.</i></p>
<p>NICE 2018a NICE 2018b (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem oraz iksekizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem są rekomendowane jako opcja leczenia aktywnego ŁZS u dorosłych w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub u pacjenta stosowano inhibitor TNF-alfa ale nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach lub pacjent przestał odpowiadać po 12 tygodniach lub stosowanie inhibitorów TNF-alfa jest przeciwwskazane. <p>Tofacitinib oraz ksekizumab są zalecane tylko wtedy, gdy firma zapewni lek zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi ocena odpowiedzi na leczenie tofacytynbem powinna być przeprowadzona po 12 tygodniach, a na leczenie ksekizumabem po 16 tygodniach. Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie. Definicja adekwatnej odpowiedzi jest tożsama z przedstawioną w wytycznych NICE z 2017 r.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeглядów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeglądów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnaleziono dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemie GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny.</p>
<p>NICE 2017b (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Certolizumab pegol w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z aktywną postacią ŁZS, w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub pacjent przestał odpowiadać na inh bitor TNF-alfa po pierwszych 12 tygodniach. <p>Certolizumab pegol jest rekomendowany jedynie w przypadku, gdy firma zapewni lek zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi.</p> <p>Sekukinumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z aktywną postacią ŁZS, w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> u pacjenta stosowano inhibitor TNF-alfa ale nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach lub pacjent przestał odpowiadać po 12 tygodniach lub stosowanie inh bitorów TNF-alfa jest przeciwwskazane. <p>Sekukinumab jest rekomendowany jedynie w przypadku, gdy firma zapewni lek zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi ocena odpowiedzi na leczenie certolizumabem pegol i sekukinumabem powinna być przeprowadzona po 12 tygodniach i po 16 tygodniach, odpowiednio. Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie. Definicja adekwatnej odpowiedzi jest tożsama z przedstawioną w wytycznych NICE z 2017 r.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeглядów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeglądów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnalezione dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemie GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny.</i></p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli standardowy DMARD stosowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez co najmniej 3 miesiące nie zapewnił odpowiedniego złagodzenia objawów, należy rozważyć zmianę lub dodanie innego standardowego DMARD. Etanercept, infliximab, adalimumab i golimumab są rekomendowane w leczeniu dorosłych z agresywną i postępującą postacią ŁZS, kiedy spełnione są następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu. <p>Leczenie powinno się rozpocząć od leku najtańszego (uwzględniając cenę podania leku, odpowiednią dawkę oraz cenę leku).</p> <p>Stosowanie powyższych leków powinno być przerwane u osób, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi ocenionej za pomocą kryteriów PsARC (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria) po 12 tygodniach. Adekwatna odpowiedź jest definiowana jako poprawa co najmniej 2 z 4 kryteriów PsARC (z których jednym musi być wynik dotyczący tkliwości stawów lub obrzęku stawów) przy braku pogorszenia pozostałych kryteriów. W przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 (ang. Psoriasis Area and Severity Index) po 12 tygodniach, ale u których wynik PsARC nie uzasadnia kontynuacji leczenia, decyzja o dalszej terapii powinna zależeć od dermatologa.</p> <p>Ustekinumab, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego ŁZS u dorosłych w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie inh bitorów TNF-alfa jest przeciwwskazane, u pacjenta zastosowano wcześniej co najmniej jeden inhibitor TNF-alfa. <p>Ustekinumab jest zalecany tylko jeśli firma zapewni taką samą cenę dla obu dawek leku (45 mg i 90 mg).</p> <p>Leczenie ustekinumabem powinno być przerwane jeśli pacjenta nie uzyskał adekwatnej odpowiedzi ocenionej za pomocą kryteriów PsARC po 24 tygodniach terapii. Definicja adekwatnej odpowiedzi jest tożsama z przedstawioną powyżej.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeглядów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeglądów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnalezione dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemie GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny.</i></p>
<p>EULAR 2015 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> EULAR (grant CLI079)</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania tofacytynibu.</p> <p>Leczenie ŁZS ma na celu osiągnięcie remisji lub zmniejszenie aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie oraz dostosowywanie terapii (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji A).</p> <p>U chorych na ŁZS można stosować NLPZ by łagodzić objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji A).</p> <p>U pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów, szczególnie z wieloma obrzękniętymi stawami, strukturalnymi uszkodzeniami przy obecności stanu zapalnego, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi^a, konwencjonalne syntetyczne DMARD powinny być rozważone^b we wczesnym stadium choroby^a, u osób z istotnym zajęciem skóry w skojarzeniu z metotreksatem (jakość dowodów ^a:3, ^b:1b; stopień rekomendacji B).</p> <p>Miejskowe iniekcje gl kortykosteroidów powinny być rozważone jako terapia wspomagająca w ŁZS^a; układowe glikokortykosteroidy mogą być stosowane z ostrożnością w najniższych, skutecznych dawkach (jakość dowodów ^a:3b, ^b:4; stopień rekomendacji C).</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów i niewłaściwą odpowiedzią na ≥1 konwencjonalny syntetyczny DMARD:</p> <ul style="list-style-type: none"> powinna zostać rozpoczęta terapia biologicznym DMARD, najczęściej inh bitem TNF-α (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B); u których stosowanie inhibitorów TNF-α nie jest odpowiednie, można rozważyć biologiczny DMARD IL-12/23 (np. ustekinumab) lub IL-17 (np. sekukinumab) (jakość dowodów 1b; stopień B);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u których stosowanie biologicznych DMARD nie jest odpowiednie, można rozważyć stosowanie syntetycznego DMARD, takiego jak inhibitor PDE-4 (roflumilast) (jakość rekomendacji 1b; stopień rekomendacji B). <p>U pacjentów z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych (enthesitis) i/lub zapalenie palców (dactylitis) i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe zastrzyki glikokortykosteroidów, należy rozważyć terapię biologicznym DMARD, którym zgodnie z aktualnym praktyką jest inhibitor TNF (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B).</p> <p>U pacjentów z chorobą głównie osiową, która jest aktywna i niewystarczająco odpowiada na NLPZ, należy rozważyć leczenie biologicznym DMARD, które zgodnie z obecną praktyką jest inhibitor TNF (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B).</p> <p>U osób, które nie wykazały właściwej odpowiedzi na leczenie biologicznym DMARD, powinno się rozważyć zmianę na inny biologiczny DMARD, w tym zmianę pomiędzy inhibitorami TNF-α (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B).</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: oparto na metodologii Oxford</u></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a – przeglądy systematyczne (homogeniczne) badań RCT 1b – pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności) 1c – żaden albo wszyscy pacjenci zmarli zanim lek był dostępny na receptę, jednak obecnie część pacjentów przeżywa; lub gdy część pacjentów zmarła zanim lek stał się dostępny na receptę, jednak obecnie żaden pacjent nie umarł 2a – przeglądy systematyczne (homogeniczne) badań kohortowych 2b – badania kohortowe (włączając w to niskiej jakości RCT; np.: <80% pacjentów objęto follow-up) 2c – badania oceniające „outcomes”, badania ekologiczne 3a – przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych 3b – badania kliniczno-kontrolne 4 – serie przypadków (i niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne) 5 – opinie ekspertów bez krytycznej oceny wartościującej lub oparte na fizjologii, badania laboratoryjne, oczywiste stwierdzenia (pierwsze zasady)</p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p>A – zgodne wyniki badań z 1 poziomu dowodów, B – zgodne wyniki badań z poziomu 2 i 3 lub ekstrapolacje wyników z badań z 1 poziomu, C – poziom 4 dowodów lub ekstrapolacje wyników badań z 2 i 3 poziomu, D – poziom 5 dowodów lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania z dowolnego poziomu dowodów.</p>
<p>GRAPPA 2016 (Międzynarodowa) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> wsparcie AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, UCB, Covagen i Crescendo</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania tofacytynibu.</p> <p><u>Postać obwodowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci niestosujący wcześniej standardowych DMARD: <ul style="list-style-type: none"> o silna rekomendacja: standardowe DMARD (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid), inhibitory TNF; o warunkowa rekomendacja: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne glikokortykosteroidy, doustne glikokortykosteroidy, apremilast; o brak rekomendacji z powodu braku dowodów klinicznych: inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17. • pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe DMARD: <ul style="list-style-type: none"> o silna rekomendacja: inhibitory TNF, apremilast, inhibitory IL-12/23; o warunkowa rekomendacja: NLPZ, doustne glikokortykosteroidy, doustne glikokortykosteroidy, inhibitory IL-17. • pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie biologiczne: <ul style="list-style-type: none"> o silna rekomendacja: inny inhibitor TNF o warunkowa rekomendacja: NLPZ, doustne glikokortykosteroidy, doustne glikokortykosteroidy, inhibitory IL-12/23, IL-17, apremilast; <p>U pacjentów z obwodowym ŁZS po niepowodzeniu leczenia DMARD zaleca się: inhibitory PDE-4 lub leki biologiczne (w tym inhibitory TNF lub IL-12/23) (rekomendacja silna) oraz inhibitor IL-17 (rekomendacja warunkowa – aktualne dane dostępne tylko w postaci abstraktu). W przypadku niepowodzenia leku biologicznego (z powodu nieskuteczności lub zdarzeń niepożądanych) zaleca się zmianę na inny lek biologiczny w obrębie tej samej grupy lub o innym mechanizmie działania (rekomendacja warunkowa).</p> <p><u>Postać osiowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nieleczeni dotychczas lekami biologicznymi: <ul style="list-style-type: none"> o silna rekomendacja: NLPZ, fizjoterapia, proste leki przeciwbólowe, inhibitory TNF o warunkowa rekomendacja: inhibitory IL-17, doustne glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, o silna negatywna rekomendacja: standardowe DMARD, inhibitory IL-6, przeciwciała anti-CD20. • niewystarczającą odpowiedź na leczenie biologiczne: <ul style="list-style-type: none"> o silna rekomendacja: fizjoterapia, proste leki przeciwbólowe; o warunkowa rekomendacja: NLPZ, inhibitory TNF, IL-12/23, IL-17.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U pacjentów z objawami osiowymi, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ, fizjoterapię i iniekcje glikokortykosteroidy do stawu krzyżowo-biodrowego (w razie potrzeby) zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami TNF-α. NLPZ są warunkowo zalecane, zazwyczaj jako uzupełnienie dalszego leczenia u pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na inhibitory TNF-α. W przypadku niewłaściwej odpowiedzi na inhibitor TNF-α warunkowo zaleca się zmianę na inny lek biologiczny.</p> <p><u>Zapalenie przyczepów ścięgien:</u></p> <p>U pacjentów z ŁZS i zapaleniem przyczepów ścięgien zaleca się (silna rekomendacja): inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23 a warunkowo: NLPZ, fizjoterapię, iniekcje kortykosteroidów (z zachowaniem szczególnej ostrożności), inhibitor PDE4 lub inhibitor IL-17. Z powodu braku skuteczności nie zaleca się w tej grupie pacjentów DMARD.</p> <p><u>Zapalenie palców:</u></p> <p>U chorych z ŁZS i zapaleniem palców zaleca się (silna rekomendacja): inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab), a warunkowo: iniekcje kortykosteroidów, DMARD, etanercept, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p><u>Choroba skóry:</u></p> <p>U pacjentów z ŁZS i chorobą skóry zaleca się (silna rekomendacja): leki miejscowe, fototerapię, DMARD, inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p><u>Zajęcie paznokci:</u></p> <p>U pacjentów z ŁZS z zajęciem paznokci zaleca się: inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, a warunkowo: leki miejscowe, DMARD, inhibitory IL-17, inhibitory PDE-4.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: oparto na metodologii GRADE</u></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka – jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego</i></p> <p><i>Umiarkowana – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny</i></p> <p><i>Niska – nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niska – mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p><i>Zalecenie może być na korzyść lub przeciw proponowanej interwencji i być określone jako silne lub warunkowe. Według GRADE zalecenie jest sklasyfikowane jako silne, jeśli panel jest bardzo przekonany, że korzyści z interwencji wyraźnie przewyższają szkody (lub odwrotnie); zalecenie warunkowe uwzględnia niepewność dotyczącą stosunku korzyści do ryzyka, na przykład w sytuacji gdy jakość dowodów jest niska lub bardzo niska, lub gdy decyzja jest wrażliwa na indywidualne preferencje pacjenta, lub gdy oczekuje się, że koszty wpłyną na decyzję.</i></p>

Skróty: ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; OB – odczyn Biernackiego; CRP – stężenie białka C-reaktywnego; DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby; BASDAI – ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; IL-17 – interleukina 17; IL-12/23 – interleukina 12/23; PDE-4 - fosfodiesteraza typu 4; EULAR – The European League Against Rheumatism; GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; ACR – American College of Rheumatology; NICE – National Institute for Health and Care Excellence

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z aktywnym ŁZS po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnymi DMARD lub NLPZ, w zależności od typu choroby. Najczęściej zalecane jest rozpoczęcie leczenia biologicznego od inhibitora TNF-alfa, ale wytyczne GRAPPA z 2015 r. warunkowo rekomendowały zastosowanie również inhibitora IL-17 (sekukinumabu). Najnowsze wytyczne ARC/NPF 2018 w pierwszej kolejności po nieskuteczności leczenia konwencjonalnymi DMARD zalecają inhibitory TNF-alfa (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), a następnie inhibitory IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), które są bardziej preferowane od inhibitora IL-12/23 (ustekinumabu), który z kolei jest bardziej zalecany niż abatacept i tofacytynib. W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią inhibitorem TNF wytyczne ARC/NPF 2018 zalecają zmianę terapii na inny inhibitor TNF-alfa, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inhibitor IL-17, który jest bardziej preferowany od inhibitora IL-12/23, który z kolei jest bardziej zalecany niż abatacept i tofacytynib.

Tofacytynib wymieniono jedynie w dwóch spośród 8 odnalezionych wytycznych (ACP/NPF 2018 oraz NICE 2018a), co wynika m.in. z rejestracji leku Xeljanz w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów w kwietniu 2018 r. Wytyczne NICE z 2018 r. zalecają stosowanie tofacytynibu w skojarzeniu z metotreksatem po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma standardowymi lekami z grupy DMARD lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa lub w przypadku przeciwskazań do terapii inhibitorem TNF-alfa. W wytycznych ACP/NPF 2018 tofacytynib jest najmniej preferowaną opcją terapeutyczną i zalecany jest do stosowania po wcześniejszym stosowaniu inhibitora IL-12/23.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 5 odpowiedzi, z których 4 zostały dopuszczone w dalszym toku prac. W tabeli poniżej zestawiono opinie ekspertów na temat dostępnych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenorologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. Dr hab. Witold Tłustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM w Warszawie
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Inhibitory TNF-alfa, inhibitory IL-17, ustekinumab, metotreksat, sulfasalazyna</i>	<i>Leki biologiczne – antagoniści TNF-alfa Leki biologiczne – antagoniści interleukiny 17A</i>	<i>Metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna A Etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, infliksimab, sekukinumab</i>	<i>Metotreksat, sulfasalazyna, apremilast, leflunomid, cyklosporyna Inhibitory TNF alfa, inhibitory IL-17</i>
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	-	-	Zgodnie z opinią prof. Olesińskiej częstość stosowania dostępnych leków się nie zmienia.	Zgodnie z opinią prof. Tłustochowicza częstość stosowania dostępnych leków się nie zmienia.
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Inhibitory TNF-alfa, ustekinumab, metotreksat, sulfasalazyna</i>	-	<i>Metotreksat</i>	<i>Metotreksat</i>
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Inhibitory TNF-alfa, inhibitory IL-17, ustekinumab, metotreksat, sulfasalazyna</i>	-	<i>Metotreksat, adalimumab</i>	<i>Metotreksat, inhibitory TNF alfa, inhibitory IL-17</i>

Ponadto w tabelach poniżej zebrano opinie ekspertów na temat problemów z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi i możliwymi rozwiązaniami poprawiającymi sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu (Tabela 11) oraz opinie na temat korzyści i możliwych nadużyć wynikających z refundacji wnioskowanej interwencji (Tabela 12).

Tabela 11. Opinie ekspertów na temat problemów związanych z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia oraz rozwiązaniami, które mogą poprawić sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. Dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM w Warszawie
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Część leków – konwencjonalnie – ryczałt. Pozostałe – programy lekowe.	Wszystkie dotychczas stosowane leki są podawane parenteralnie.	Problem stanowi leczenie pacjentów z najbardziej agresywnie przebiegającą postacią ŁZS (...). Skuteczne u tych chorych leki biologiczne dostępne są jedynie w ramach programów lekowych MZ, co wiąże się z utrudnionym dostępem (kolejka oczekujących) do centrów leczenia biologicznego w celu kwalifikacji do odpowiedniego programu (...). Ograniczona dostępność do leków biologicznych o innym niż anty-TNF alfa i anty-IL-17 mechanizmie działania, które wg wytycznych EULAR/CR i GRAPPA są i powinny być rozważane przy nieskuteczności/ przeciwwskazaniach/ powikłaniach leczenia ww. lekami.	Niechęć chorych do przyjmowania metotreksatu. Brak refundacji leflunomidu i apremilastu. Mała dostępność leków biologicznych ze względu na ograniczenia (głównie organizacyjne) programów lekowych.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia poprawiające sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu	Zmniejszenie/obniżenie kryteriów kwalifikacyjnych.	W przyszłości można rozważyć refundację tofacytynibu dostępnego w aptekach. Tak było już w przeszłości z leflunomidem. Przypuszczam, że w ciągu kilku lat ustali się liczba chorych leczonych i włączanych rocznie do leczenia, co pozwoli na lepsze oszacowanie rzeczywistych kosztów leczenia po wprowadzeniu leku do aptek.	Dostęp do nowych terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanych wg rekomendacji EULAR/GRAPPA, takich jak tofacytynib czy apremilast. Istotnym ułatwieniem byłoby umożliwienie chorym kontynuowania leczenia biologicznego (po kwalifikacji w odpowiednim centrum terapii biologicznej) w warunkach ambulatoryjnych w miejscu zamieszkania (odbiór leku we wskazanej przez pacjenta aptece).	Uświadamianie chorych o bezpieczeństwie i korzyściach ze stosowania metotreksatu. Poprawienie dostępności do leków biologicznych poprzez umożliwienie ich stosowania przez reumatologów regionalnych po modyfikacji zapisów programów lekowych (...). Znaczące uproszczenie systemu SMPT.

Tabela 12. Opinie ekspertów na temat korzyści i możliwych nadużyć wynikających z refundacji wnioskowanej interwencji

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. Dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM w Warszawie
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak.	Nie przewiduję specyficznych dla tego leku problemów.	W badaniach klinicznych produktu Xeljanz obserwowano przypadki reaktywacji wirusa z grupy herpes zoster (np.: półpasiec).	Nieuzasadnione nadużywanie leku. Bezpieczeństwo jest zbliżone do innych leków stosowanych w tej chorobie, zwiększona jest ilość zakażeń (płucnych, skórnych, z przewodu pokarmowego, układu moczowego).

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. Dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM w Warszawie
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją	Brak.	Brak. Finansowanie w ramach programu lekowego istotnie ogranicza możliwość nadużyć w tym zakresie.	Brak.	Pomijanie wcześniejszych etapów leczenia przewidzianych w rekomendacjach europejskich.
Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci, którzy preferują leki doustne, bądź nie odpowiedzieli na inne leczenie.	Tofacytynib jest pierwszym lekiem o całkowicie odmiennym mechanizmie działania (...) zastosowanie tego leku umożliwi uzyskanie remisji u części chorych opornych całkowicie lub częściowo na dotychczas stosowane leki. U części chorych zastosowanie tofacytynibu sprawi, że nie będą oni potrzebowali leków biologicznych a u części opóźni potrzebę ich zastosowania. Lek jest stosowany doustnie co dla wielu chorych będzie znaczącym ułatwieniem terapii. Dotyczy to chorych o aktywnym trybie życia zawodowego (podróże) oraz zamieszkałych daleko od ośrodków leczenia biologicznego chorób reumatycznych.	Chorzy z udowodnioną nieskutecznością leków z grupy anty-TNF alfa i/lub sekukinumabu, dla których w dostępnym programie lekowym nie ma obecnie innych opcji terapeutycznych. Pacjenci z deformacjami stawów rąk spowodowanymi chorobą, którzy mają problem z podawaniem sobie leków w formie zastrzyków podskórnych.	Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lekami klasycznymi lub ich nie tolerowali (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna) ewentualnie lekami biologicznymi.
Subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Nietolerancja leku.	Tak jak każdy z dotychczas stosowanych na ŁZS leków, tofacytynib nie okazał się skuteczny u wszystkich chorych.	Zgodnie z ChPL nie zaleca się rozpoczynania leczenia u chorych z potwierdzoną liczbą limfocytów <750 komórek/ mm^3 , z całkowitą liczbą neutrofilii <1000 komórek/ mm^3 , ze stężeniem hemoglobiny <9 g/dl. Leku nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) oraz pacjentów z czynnymi zakażeniami.	Brak danych na wyodrębnienie takiej grupy (...).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” są następujące I substancje czynne: sekukinumab, certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksimab oraz golimumab. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Oprócz leczenia dostępnego w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z ŁZS refundowane są również niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby: metotreksat i sulfasalazyna oraz leki immunosupresyjne: cyklosporyna A (we wskazaniu off-label lub wskazaniu on-label w przypadku jednoczesnego występowania ciężkiej łuszczycy). W niniejszym rozdziale nie przedstawiono ich kosztów, gdyż są stosowane na wcześniejszym etapie leczenia lub jako terapia dodana do leków stosowanych w programie.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Sekukinumabum							
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz. 2 wstrz.	05909991203832	4699,99	4934,99	4934,99	bezpłatny	0
Certolizumabum pegol							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0
Etanerceptum							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	08809593170983	1137,24	1194,10	1194,10	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz. po 1 ml	08809593170969	2274,48	2388,20	2388,20	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. po 1 ml	08809593170976	2274,48	2388,20	2388,20	bezpłatny	0
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków	05909990777938	1890,00	1984,50	1573,43	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaz ki z alkoholem	05909990618255	2754,00	2891,70	2891,70	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	2754,00	2891,70	2891,70	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1498,50	1573,43	1573,43	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
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.	05909991078881	988,20	1037,61	986,58	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	05909990900114	1436,40	1508,22	986,58	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	946,08	993,38	986,58	bezpłatny	0
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50	bezpłatny	0
Golimumabum							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	3696,84	3881,68	3881,68	bezpłatny	0
Adalimumab							
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	499,54	524,52	524,52	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1998,17	2098,08	2098,08	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	08715131019792	1998,17	2098,08	2098,08	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019754	5994,52	6294,25	6294,25	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	08715131019747	5994,52	6294,25	6294,25	bezpłatny	0
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem	05909990005055	2455,11	2577,87	2102,67	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	07613421020897	1944,00	2041,20	2041,20	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	07613421020880	1944,00	2041,20	2041,20	bezpłatny	0
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170150	2002,54	2102,67	2102,67	bezpłatny	0
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaz ki	08809593170167	2002,54	2102,67	2102,67	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Poniższa tabela przedstawia średni roczny koszt w przeliczeniu na 1 pacjenta stosowania poszczególnych leków refundowanych w programie B.35 leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) na podstawie danych otrzymanych od NFZ za lata 2016-2018.

Tabela 14. Średni roczny koszt [zł] w przeliczeniu na pacjenta terapii lekami refundowanymi w programie B.35 leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2016	2017	2018
ADA	29 369,78	28 792,56	27 317,45
ETA	29 477,97	24 118,90	15 454,74
INF	20 309,94	20 631,10	16 745,25
GOL	26 297,21	26 117,06	26 507,43
CER	-	13 502,99	19 027,68
SEC	-	-	755,72
Średni koszt dla wszystkich leków	29 667,18	27 951,55	24 980,09

Skróty: ADA – adalimumabum; ETA – etanerceptum; INF – infliximabum; GOL – golimumab; CER – certolizumabum pegol; SEC – sekukinumab

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator podstawowy dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wybrał adalimumab. Pozostałe komparatory wybrane przez wnioskodawcę to certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab oraz sekukinumab. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Adalimumab	<i>Lek stosowany w programie lekowym leczenia agresywnej postaci ŁZS z grupy bDMARDs, stosowany po niepowodzeniu terapii csDMARDs. Lek o najwyższym udziale w rynku sprzedaży leków stosowanych w programie lekowym.</i>	Wybór adalimumabu jako komparatora podstawowego zdaniem analityków Agencji należy uznać za zasadny.
Certolizumab pegol	<i>Lek stosowany w programie lekowym leczenia agresywnej postaci ŁZS z grupy bDMARDs (inhibitory TNF), stosowany po niepowodzeniu terapii csDMARDs.</i>	Wybrane przez wnioskodawcę komparatory, zdaniem analityków Agencji należy uznać za zasadne. Jednakże z uwagi na toczący się równoległy proces refundacyjny leku Taltz (ksekizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, w opinii Agencji zasadne byłoby uwzględnienie ksekizumabu jako kolejnego komparatora dodatkowego.
Etanercept		
Golimumab		
Infliksymab		
Sekukinumab	<i>Lek stosowany w programie lekowym leczenia agresywnej postaci ŁZS z grupy bDMARDs (inhibitory IL-17A), stosowany po niepowodzeniu terapii csDMARDs.</i>	

Skróty: bDMARDs – biologiczne leki przeciwrheumatyczne modyfikujące przebieg choroby; csDMARDs – konwencjonalne syntetyczne leki przeciwrheumatyczne modyfikujące przebieg choroby.

Komentarz analityków Agencji

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Wszystkie wybrane leki są refundowane w programie lekowym B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, do którego w przypadku refundacji ma zostać włączony tofacytynib.

Lek Xeljanz (w skojarzeniu z metotreksatem) jest zarejestrowany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwrheumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drug, DMARD). Ze względu na fakt, iż rejestracja leku Xeljanz została oparta na dwóch głównych randomizowanych badaniach, w których uczestniczyli pacjenci zarówno nieleczeni lekami biologicznymi (OPAL Broaden) oraz pacjenci po nieskuteczności terapii inhibitorami TNF-alfa (OPAL Beyond), wydaje się, iż leki DMARD we wskazaniu oznaczają zarówno leki konwencjonalne oraz inhibitory TNF-alfa. Tym samym tofacytynib może być stosowany po nieskuteczności konwencjonalnych DMARD oraz TNF-alfa.

Wskazanie to jest zbliżone ze wskazaniami rejestracyjnymi dla innych leków refundowanych w programie. Adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimizia), infliksymab (Flixabi), golimumab (Simponi) i etanercept (Benepali) są wskazane u pacjentów z aktywnym ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Natomiast sekukinumab (Cosentyx) jest zarejestrowany w leczeniu ŁZS u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF.

Ponadto zdaniem analityków Agencji ze względu na równoległy toczący się proces refundacyjny dla produktu leczniczego Taltz (iksekizumab), powinien on zostać uznany za komparator dodatkowy. Iksekizumab (Taltz) wskazany jest w leczeniu aktywnego ŁZS u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg albo nie tolerują takiego leczenia.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa terapii tofacytynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania tofacytynibu zostały porównanie bezpośrednio z adalimumabem i z placebo oraz pośrednio z certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem i sekukinumabem, a także dodatkowo z adalimumabem.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Zgodnie z PICO i kryteriami włączenia badań dotyczących skuteczności: Dorośli pacjenci z ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD).</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia badań dotyczących bezpieczeństwa: pacjenci z ŁZS (w przypadku badań obejmujących szerszą populację i raportujących wyniki podziału na subpopulacje (zbiorczo) wymagano aby pacjenci z ŁZS stanowili co najmniej 50% populacji pacjentów włączonych do badania)</p>	Niespełnienie kryteriów włączenia.	<p>Populacja w ramach PICO i analizy skuteczności zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym w ChPL Xeljanz.</p> <p>Wskazanie refundacyjne, definiowane przez zapisy programu lekowego (PL), jest bardziej uszczegółowione od wskazania rejestracyjnego leku.</p>
Interwencja	<p>Zgodnie z PICO: Tofacytynib w dawce 5 mg, podawany dwa razy dziennie w skojarzeniu z metotreksatem (MTX)</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia badań dotyczących skuteczności: Tofacytynib 5 mg</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia badań dotyczących bezpieczeństwa: Tofacytynib</p>	Niespełnienie kryteriów włączenia.	<p>Kryterium dotyczące interwencji dla badań pierwotnych włączanych do analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa różni się. Ponadto kryterium to różni się od wskazanego w PICO.</p> <p>W przypadku kryterium podanego w PICO dawkowanie jest zgodne z ChPL Xeljanz</p>
Komparatory	<p>Zgodnie z PICO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab (ADA), • certolizumab pegol (CER), • etanercept (ETA), • golimumab (GOL), • infl ksymb (IFX), • sekukinumab (SCK), 	Niespełnienie kryteriów włączenia.	<p>Kryterium dotyczące komparatorów dla badań pierwotnych włączanych do analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa różni się. Ponadto kryterium to różni się od wskazanego w PICO.</p> <p>Komparatory podane w PICO są zgodne z aktualnym programem lekowym dla agresywnego ŁZS.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> placebo (komparator wykorzystywany również jako wspólny komparator w porównaniu pośrednim) market mix – średnia ważona sprzedażą leków dla analizy ekonomicznej. <p>Zgodnie z kryteriami włączenia badań dotyczących skuteczności: dowolny (lub brak, w przypadku analizy skuteczności praktycznej).</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia badań dotyczących bezpieczeństwa: dowolny (lub brak).</p>		Zdaniem analityków Agencji ze względu toczące się postępowanie o objęcie refundacją iksekizumabu (Taltz) powinien on stanowić komparator dodatkowy. Wnioskodawca uznał jednak takie porównanie za nieobligatoryjne. W ramach rozdziału 4.3 zostaną zaprezentowane wyniki przeglądu Lu 2019, w którym porównano pośrednio ocenianą terapię z iksekizumabem. Placebo nie stanowi właściwego komparatora dla analizowanej interwencji.
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź reumatologiczna, wg kryteriów ACR (np. ACR20, ACR50 lub ACR70); odpowiedź dermatologiczna (np. PASI75), ocena aktywności choroby (np. DAS, HAQ-DI, itd.), ocena stanu zdrowia, jakość życia; <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane. 	Niespełnienie kryteriów włączenia (publikacje nie odnoszące się co najmniej jednego punktu końcowego)	<p>Punkty końcowe przyjęte w analizie zostały ustalone prawidłowo, są zgodne z wytycznymi EMA na temat oceny produktów leczniczych stosowanych w ŁZS.</p> <p>Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego ze wszystkimi komparatorami tylko dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych z badań tofacytynibu, tłumacząc zróżnicowaniem definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach.</p>
Typ badań	<p>Analiza skuteczności: opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe</p> <p>Analiza bezpieczeństwa: opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne, dodatkowo analizy post hoc, o ile włączano do nich również badania inne niż włączone do analizy skuteczności badań pierwotnych</p>	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne, protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania), opis przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa. 	<p>Kryteria wykluczenia są niejasna, biorąc pod uwagę fakt, iż serie przypadków miały nie być włączane do analizy bezpieczeństwa AKL, a wnioskodawca włączył do analizy bezpieczeństwa publikację Barroso 2017 prezentującą wyniki dla 6 pacjentów, w tym tylko jednego z ŁZS.</p> <p>Ponadto zdaniem analityków Agencji w przypadku włączania badań eksperymentalnych bez randomizacji i badań jednoramiennych do analizy bezpieczeństwa powinny one również stanowić dodatkowe źródło danych w ramach analizy skuteczności, jeśli oceniały skuteczność terapii.</p>
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; listy do redakcji; opracowania odnoszące się do patogenezy choroby lub sposobów jej leczenia oraz jedynie wyników miar laboratoryjnych. 	-

Skróty: ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów, EMA – Europejska Agencja Leków

Wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie opublikowanych badań wtórnych, w których oceniano skuteczność eksperymentalną lub praktyczną wnioskowanej technologii w leczeniu ŁZS. Kryteria wyboru badań wtórnych były zgodne pod względem populacji oraz punktów końcowych z przedstawionymi w PICO (tabela powyżej). Nie ograniczono dawki tofacytynibu do 5 mg 2 x dobę. Jako typ badań wskazano:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury: z co najmniej dwoma autorami, w których wyszukiwanie przeprowadzono w przynajmniej jednej

spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library, chyba że w opisie wskazano, że przegląd miał charakter systematyczny.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie opublikowanych badań wtórnych, w których oceniano bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w leczeniu ŁZS. W kryteriach włączenia badań populację rozszerzono do wszystkich pacjentów z ŁZS oraz nie ograniczono dawki tofacytynibu do 5 mg 2 x dobę. Kryteria wyboru badań były zgodne pod względem punktów końcowych z przedstawionymi w tabeli powyżej. Przyjęto ten sam typ badań co w ramach wyszukiwania badań wtórnych dotyczących skuteczności.

Jako kryteria wykluczenia badań wtórnych przyjęto: pogładowy i przeglądowy charakter publikacji; listy do redakcji; opracowania odnoszące się do patogenezы choroby lub sposobów jej leczenia; doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania baz: Medline (przez PubMed), Embase (Elsevier) i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 27 sierpnia 2018 r., a datę aktualizacji 28-29 listopada 2018 r.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 07.09.2018 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych. Sprawdzone dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa tofacytynibu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA/EudraVigilance, FDA/MedWatch, DrugLib. Data ostatniego przeszukania baz danych to 02.10.2018 r. W piśmie z dnia 07.06.2019 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, Agencja prosiła wnioskodawcę o zaktualizowanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz. Wnioskodawca przekazał dodatkowe informacje obejmujące okres do końca maja 2019 r, jednak analitykom Agencji nie udało się odnaleźć daty zakończenia wyszukiwania informacji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych. Ograniczeniem przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę jest brak aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych oraz wtórnych po dacie 28-29 listopada 2018 r.

Analitycy Agencji zaobserwowali niespójność wnioskodawcy w procesie selekcji włączanych badań:

- wśród kryteriów wykluczenia badań wtórnych podano, że odrzucane były prace, dla których nie odnaleziono wersji pełnotekstowej, tymczasem w przeglądzie opracowań wtórnych znalazła się publikacja Gladman 2018c, opublikowana w postaci abstraktu konferencyjnego;
- populacja w badaniach wtórnych miała uwzględniać pacjentów z ŁZS, tymczasem do przeglądu badań wtórnych włączono publikację Huang 2018, w której populację stanowili pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi i nie wyszczególniono w nim wyników dla pacjentów z ŁZS;
- populacja w badaniach pierwotnych miała obejmować pacjentów z ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja DMARDs, a do AKL wnioskodawca włączył badanie Barroso 2017 przeprowadzone z udziałem 6 pacjentów, z których jeden pacjent miał ŁZS a pięciu RZS. Ponadto badanie to stanowi serię przypadków, czyli typ badania który nie miał być włączany do AKL zgodnie z predefiniowanymi kryteriami. Również w badaniu Cohen 2016 populacja nie jest zgodna z przyjętą w kryteriach włączenia, ponieważ uwzględnia wyłącznie pacjentów z RZS.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 27 maja 2019 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikację Strand 2019a oraz Strand 2019b, które wnioskodawca dołączył do analizy w ramach uzupełnień raportu HTA względem informacji wskazanych w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań. Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację wyszukiwania w dniu 15 lipca 2019 r., w ramach której odnaleziono publikację Lu 2019.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca włączył trzy przeglądy systematyczne (trzy publikacje) i jeden raport HTA do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności oraz pięć przeglądów systematycznych (pięć publikacji) i jeden raport HTA do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. bezpieczeństwa.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących skuteczności tofacytynibu wnioskodawca włączył dwa randomizowane badania kliniczne (10 publikacji) — OPAL Broaden i OPAL Beyond dotyczące skuteczności eksperymentalnej i badanie OPAL Balance (5 publikacji), stanowiące kontynuację badań OPAL Broaden i OPAL Beyond oraz jedną analizę post hoc (opublikowaną jako abstrakt konferencyjny). Wszystkie wymienione badania włączono również do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa. Ponadto do analizy bezpieczeństwa włączono publikację Barroso 2017 będącą serią 6 przypadków, w tym 5 z RZS, oceniającą bezpieczeństwo tofacytynibu w terapii skojarzonej z biologicznymi DMARD.

W ramach uzupełnienia złożonych analiz względem informacji wskazanych w piśmie dotyczącym niespełnienia minimalnych wymagań, wnioskodawca przedstawił wyniki publikacji Strand 2019a oraz Strand 2019b.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono następujące publikacje:

1. Badania dotyczące tofacytynibu:

a. TOF vs ADA

- badanie OPAL Broaden (Maese 2016, Maese 2017a (abstrakt konferencyjny), Maese 2017b (abstrakt konferencyjny), Maese 2017c, Heijde 2017, Strand 2019b);

b. TOF vs PLC

- badanie OPAL Broaden (Maese 2016, Maese 2017a (abstrakt konferencyjny), Maese 2017b (abstrakt konferencyjny), Maese 2017c, Heijde 2017, Strand 2019b);
- badanie OPAL Beyond (Gladman 2016, Gladman 2017b (abstrakt konferencyjny), Gladman 2017c (abstrakt konferencyjny), Gladman 2017d, Strand 2019a);
- publikacja Bachelez 2017 (analiza post hoc dotycząca skuteczności TOF, w grupie pacjentów z współistniejącą łuszczycą i ŁZS);

Komentarz Agencji: wśród publikacji opisujących badanie OPAL Beyond wnioskodawca podaje, że poza wymienionymi powyżej korzystał z publikacji Gladman 2017e, jednak jest to duplikat publikacji Gladman 2016.

c. TOF (jednoramienne)

- badanie OPAL Balance (Balance Nash 2017b – abstrakt konferencyjny, Balance Nash 2017c – abstrakt konferencyjny, Balance Nash 2017d, Balance Nash 2018a – abstrakt konferencyjny, Balance Nash 2018b);
- publikacje Cohen 2016 (analiza bezpieczeństwa TOF z badań w populacji z RZS, wykorzystano do analizy bezpieczeństwa);
- seria przypadków Barroso 2017 (TOF w skojarzeniu z bDMARDs, wykorzystano do analizy bezpieczeństwa);
- abstrakt konferencyjny Curtis 2017 (analiza post hoc na podstawie badań OPAL Beyond, Broaden i OPAL Balance oraz danych z rejestru pacjentów amerykańskich stosujących bDMARDs, wykorzystano do analizy bezpieczeństwa).

2. Badania dotyczące aktywnych komparatorów wykorzystane do porównania pośredniego:

a) ADA (adalimumab)

- ADA vs PLC: Genovese 2007, badanie ADEPT (Mease 2005, Gladman 2007a, Gladman 2007b, Mease 2009, Mease 2018a);
- ADA vs aktywne komparatory (IFX, ETA): Atteno 2010 (wykorzystane do porównania pośredniego przez adalimumab);

b) CER (certolizumab)

- CER vs PLC: badanie RAPID-PsA (Maese 2014e, Maese 2015, Heijde 2018a, Heijde 2018b, Walsh 2018, Cooper 2018 – abstrakt konferencyjny);
- c) ETA (etanercept)
- ETA vs PLC: Maese 2000, Maese 2004;
 - ETA vs aktywne komparatory (ADA, IFX): Atteno 2010 (wykorzystane do porównania pośredniego przez adalimumab);
- d) GOL (golimumab)
- GOL vs PLC: badanie GO-REVEAL (Kavanaugh 2009, Kavanaugh 2012a, Kavanaugh 2012b, Kavanaugh 2013, Kavanaugh 2014);
- e) IFX (infliksimab)
- IFX vs PLC: badanie IMPACT (Antoni 2005b) oraz IMPACT 2 (Antoni 2005a, Kavanaugh 2006, Kavanaugh 2007, Heijde 2007),
 - IFX vs aktywne komparatory (ADA, ETA): Atteno 2010 (wykorzystane do porównania pośredniego przez adalimumab);
- f) SCK (sekukinumab)
- SCK vs PLC: badania FUTURE 2 (McInnes 2015, McInnes 2017, McInnes 2018 – abstrakt konferencyjny, McInnes 2018a, Coates 2018), FUTURE 3 (Nash 2018c, Nash 2018 – abstrakt konferencyjny), FUTURE 4 (Kivitz 2018 – abstrakt konferencyjny), FUTURE 5 (Maese 2018c, Navarra 2018 – abstrakt konferencyjny, Kavanaugh 2016a).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skrótową charakterystykę 3 głównych badań tofacytynibu włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka 3 głównych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
OPAL Beyond (NCT01882439) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	<u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie III fazy kontrolowane placebo <u>Hipoteza: superiority</u> Randomizowano pacjentów do odpowiednich grup w stosunku 2:2:1:1, z pomocą scentralizowanej automatycznej randomizacji. <u>Interwencja (grupa I):</u> Tofacytynib stosowany doustnie w dawce 5 mg, dwa razy dziennie przez 6 miesięcy; <u>Interwencja (grupa II):</u> Tofacytynib stosowany doustnie w dawce 10 mg, dwa razy dziennie przez 6 miesięcy; <u>Kontrola (grupa III):</u> Placebo podawane przez 3 miesiące, a następnie tofacytynib w dawce 5 mg, dwa razy dziennie przez kolejne 3 miesiące; <u>Kontrola (grupa IV):</u> Placebo podawane przez 3 miesiące, a następnie tofacytynib w dawce 10 mg, dwa razy dziennie przez kolejne 3 miesiące;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. dorośli pacjenci >18 roku życia (w Tajwanie >20 roku życia), u których co najmniej 6 mies. wcześniej zdiagnozowano ŁZS i spełniają kryteria klasyfikacji ŁZS wg klasyfikacji CASPR (ang. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis); 2. pacjenci z aktywną postacią łuszczycy plackowatej podczas badania przesiewowego; 3. pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów podczas badania przesiewowego i podczas włączenia do badania; 4. niewystarczająca odpowiedź na co najmniej jeden inhibitor TNF rozumiana jako brak skuteczności terapii lub wystąpienie zdiagnozowanych zdarzeń niepożądanych lub raportowanych przez lekarza i wpisanych do historii choroby pacjenta; <u>Główne kryteria wykluczenia:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. inna postać łuszczycy niż łuszczycyca plackowata (z 	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR20 - odsetek pacjentów, którzy mieli co najmniej 20% poprawę wg kryteriów American College of Rheumatology w 3 miesiącu terapii; • zmiana niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI w 3 miesiącu terapii względem wartości wyjściowej; <u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane)*:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wg kryteriów ACR50, ACR70 oraz poszczególnych kryteriów ACR; • zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP; • minimalna aktywność choroby; • odpowiedź wg kryteriów PASI75 (oceniane u pacjentów, którzy podczas włączenia do badania mieli zajęcie co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę); • odpowiedź wg kryteriów PsARC;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Zmiana terapii z placebo na TOF była zaślepią.</p> <p><u>Dozwolone standardowe DMARDs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> metotreksat maks. 20 mg/tydz. (min. dł. terapii 4 miesiące i stabilna dawka na 4 tyg. przed pierwszą dawką TOF); sulfasalazyna maks 3 g/dzień (min. dł. terapii 2 miesiące i stabilna dawka na 4 tyg. przed pierwszą dawką TOF); leflunomid maks 20 mg/dzień (min. dł. terapii 4 miesiące i stabilna dawka na 4 tyg. przed pierwszą dawką TOF); inne standardowe DMARDs dopuszczone po indywidualnym ustaleniu; <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Skuteczność: analiza ITT (ang. intention to treat) – wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i przyjęli ≥ 1 dawkę leku.</p>	<p>wyłączeniem łuszczycy paznokci);</p> <ol style="list-style-type: none"> obecnie lub niedawna historia wystąpienia ciężkich, postępujących, niekontrolowanych chorób: nerek, wątroby, hematologicznych, przewodu pokarmowego, metabolicznych, endokrynologicznych, oddechowych, sercowo-naczyniowych lub neurologicznych; historia jakiegokolwiek choroby reumatycznej (inne niż ŁZS); aktywna, utajona, niewystarczająco kontrolowana infekcja Mycobacterium tuberculosis; historia nawracających zakażeń herpes zoster, rozsianej postaci zakażenia herpes zoster, rozsianej postaci zakażenia herpes simplex; minimalny okres wymycia wcześniejszej stosowanych inhibitorów TNF: ETA – 4 tyg., ADA, CER, GOL – 10 tyg., IFX – 8 tyg. <p><u>Liczba pacjentów – populacja ITT:</u> Grupa 1: 132; Grupa 2: 132; Grupa 3: 66; Grupa 4: 65.</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u> Grupa 1: 49,5 ($\pm 12,3$); Grupa 2: 51,3 ($\pm 10,9$); Grupa placebo (3 i 4): 49,0 ($\pm 12,6$);</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa 1: 10 (15%); Grupa 2: 9 (14%); Grupa 3: 9 (7%); Grupa 4: 21 (16%); Oraz 1 pacjent przed przydzieleniem do grupy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana nasilenia zapalenia palców (ang. dactylitis) wg skali DSS; zmiana nasilenia tkliwości przyczepów ścięgniowych (ang. enthesitis) wg skali SPARCC; zmiana stanu zapalnego ścięgien wg skali LEI; zmiana jakości życia (funkcjonowania) przez pacjenta z użyciem kwestionariusza SF-36 v.2; zmiana jakości życia oraz stanu zdrowia przez pacjenta za pomocą kwestionariusza EQ-5D; zmiana jakości życia przez pacjenta za pomocą kwestionariusza FACIT-F; bezpieczeństwo.
<p>OPAL Broaden (NCT01877668)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepią, wieloośrodkowe badanie III fazy kontrolowane adalimumabem i placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> względem placebo;</p> <p>Randomizowano pacjentów do odpowiednich grup w stosunku 2:2:2:1:1, za pomocą zautomatyzowanego internetowego systemu.</p> <p><u>Interwencja (grupa I):</u> Tofacytynib stosowany doustnie w dawce 5 mg, dwa razy dziennie przez 12 miesięcy;</p> <p><u>Interwencja (grupa II):</u> Tofacytynib stosowany doustnie w dawce 10 mg, dwa razy dziennie przez 12 miesięcy;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci >18 roku życia (w Tajwanie >20 roku życia), u których co najmniej 6 mies. wcześniej zdiagnozowano ŁZS i spełniają kryteria klasyfikacji ŁZS wg klasyfikacji CASPR (ang. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis); pacjenci z aktywną postacią łuszczycy plackowatej podczas badania przesiewowego; pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów podczas badania przesiewowego i podczas włączenia do badania; niewystarczająca odpowiedź na co najmniej jeden standardowy DMARDs nie później niż 6 mies. od włączenia do badania; 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> takie same jak w badaniu OPAL Beyonce.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> takie same jak w badaniu OPAL Beyond oraz dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena radiograficzna z użyciem modyfikowanej skali Sharpa (mTSS).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Kontrola aktywne leczenie (grupa III):</u> Adalimumab podawany podskórnie w dawce 40 mg raz na dwa tygodnie przez 12 miesięcy;</p> <p><u>Kontrola (grupa IV):</u> Placebo podawane przez 3 miesiące, a następnie tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy dziennie przez kolejne 3 miesiące;</p> <p><u>Kontrola (grupa V):</u> Placebo podawane przez 3 miesiące, a następnie tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy dziennie przez kolejne 3 miesiące;</p> <p>Zmiana terapii z placebo na TOF była zaślepią.</p> <p><u>Dozwolone standardowe DMARDs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat maks. 20 mg/tydz. (przez co najmniej 4 miesiące); • sulfasalazyna maks 3 g/dzień (przez co najmniej 2 miesiące); • leflunomid maks 20 mg/dzień (przez co najmniej 4 miesiące); <p>(i w ustabilizowanej dawce co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania – dotyczy wszystkich powyżej);</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne standardowe DMARDs dopuszczone po indywidualnym ustaleniu; <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy;</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Skuteczność: analiza ITT (ang. intention to treat) – wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i przyjęli ≥ 1 dawkę leku.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszej terapii inhibitorami TNF; • dopuszczalne wcześniejsze leczenie biologicznymi DMARDs innymi niż inhibitory TNF, jednakże nie później niż 6 mies. od włączenia do badania; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Kryteria wykluczenia są zgodne z kryteriami wykluczenia z badania OPAL Broaden, z wyjątkiem inf. o czasie wymycia wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa;</p> <p><u>Liczba pacjentów – populacja ITT:</u> Grupa 1: 107; Grupa 2: 104; Grupa 3: 106; Grupa 4: 52; Grupa 5: 53.</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u> Grupa 1: 49,4 ($\pm 12,6$); Grupa 2: 46,9 ($\pm 12,4$); Grupa 3: 47,4 ($\pm 11,3$); Grupa placebo (4 i 5): 47,7 ($\pm 12,3$);</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa 1: 8 (15%); Grupa 2: 10 (19%); Grupa 3: 11 (10%); Grupa 4: 8 (8%); Grupa 5: 12 (11%);</p>	
<p>OPAL Balance (NCT01976364) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p><u>Typ badania:</u> faza przedłużona z badań III fazy, prowadzona w schemacie otwartym. Badanie OPAL Balance jest kontynuacją badań OPAL Broaden i OPAL Beyond.</p> <p><u>Hipoteza:</u> b.d.</p> <p><u>Interwencja</u> TOF 5 mg dwa razy dziennie (co 12 godz.) przez miesiąc. Zwiększenie dawki do 10 mg możliwe było w celu uzyskania wyższej skuteczności leczenia, późniejszy powrót do dawki 5 mg był możliwy w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 lata</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci włączeni wcześniej do badań OPAL Broaden lub OPAL Beyond po ukończeniu badania podstawowego lub po przerwaniu udziału w badaniu podstawowym z powodów niezwiązanych z zastosowanym leczeniem. <p><u>Kryteria wykluczenia*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas od zakończenia badania do badania kwalifikacyjnego >3 mies. • kobiety w ciąży, karmiące, w wieku rozrodczym, niechętnie lub niezdolne do stosowania wysoce skutecznej antykoncepcji w czasie trwania badania i po jednym cyklu owulacyjnym. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 686</p> <p><u>Średni czas podawania tofacytynibu</u> 614 dni (zakres: 1-1032). 675 pacjentów otrzymywało standardowe DMARDs</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> 86 (12%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zmiany parametrów laboratoryjnych. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wg kryteriów ACR20, ACR50, ACR70; • zmiana niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI; • odpowiedź wg kryteriów PsARC; • odpowiedź wg kryteriów PASI75; • zmiana nasilenia tkliwości przyczepów ścięgniastych (ang. enthesitis) wg skali SPARCC • zmiana jakości życia przez pacjenta z użyciem kwestionariusza SF-36 v.2; • zmiana jakości życia oraz stanu zdrowia przez pacjenta za pomocą kwestionariusza EQ-5D; • zmiana jakości życia przez pacjenta za pomocą kwestionariusza FACIT-F.

Skróty: DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs); ETA – etanercept., ADA - adalimumab, CER – certolizumab pegol, GOL – golimumab, IFX – infliksymab

* informacje uzupełniono na podstawie danych ze strony clinicaltrials.gov przez analityków Agencji

Analitycy Agencji odnaleźli wytyczne Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczące produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu ŁZS stworzone przez komitet ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (ang. Committee for medical products for human use, CHMP). Autorzy raportu CHMP wskazują, że najważniejszymi skalami do oceny nasilenia ŁZS oraz symptomów choroby/fizycznej sprawności są skale: ACR (The American College of Rheumatology) oraz PsARC (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria). Skala ACR jest szczególnie użyteczna w ocenie aktywności choroby, gdyż uwzględnia liczbę zajętych stawów oraz intensywność bólu.

Do oceny stopnia zajęcia struktury stawów, CHMP zaleca konwencjonalne radiografy. Jedną z rekomendowanych skal oceniających stopień zajęcia stawów jest skala Sharpa w modyfikacji van der Heijde (mTSS). Ponadto do oceny jakości życia zaleca się skalę HAQ (ang. the Health Assessment Questionnaire), a także SF-36 (ang. the Short Form (36) Health Survey).

W poniższej tabeli przedstawiono opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny punktów końcowych zastosowanych we włączonych badaniach.

Tabela 18. Skale i kwestionariusze wykorzystywane we włączonych badaniach

Nazwa kwestionariusza / skali		Opis kwestionariusza/skali	Ocena nasilenia
ACR	20	Poprawa zdefiniowana jako zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów o 20% (ACR20), o 50% (ACR50) lub o 70% (ACR70) oraz poprawa o odpowiednio 20%, 50% lub 70% w trzech z pięciu kryteriów: ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, pomiar zdolności funkcjonalnej [najczęściej Health Assessment Questionnaire (HAQ)], wynik wizualnej analogowej skali bólu i wynik badania OB lub białka C-reaktywnego (CRP). Odsetek chorych uzyskujących poprawę ACR20 oznacza odsetek pacjentów, u których doszło do 20% redukcji liczby bolesnych i obrzękniętych stawów z jednoczesnym stwierdzeniem poprawy w trzech (z 5) wymienionych wyżej parametrów.	Większy ACR wskazuje na większą poprawę
	50		
	70		
PsARC		PsARC (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria) jest złożonym wskaźnikiem odpowiedzi, który obejmuje liczbę czułych i obrzękniętych stawów oraz ogólną ocenę lekarza i pacjenta dotyczącą aktywności choroby ocenianych w pięciostopniowej skali Likerta.	Za odpowiedź przyjmuje się poprawę o jeden punkt w ocenie aktywności przez chorego i lekarza oraz zmniejszenie o 30% lub więcej w ocenie bólu i obrzęku stawów.
HAQ-DI		Skala oceny niepełnosprawności (HAQ-DI, ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index) obejmuje ocenę czynności drobnego ruchu kończyn górnych, czynności ruchowe kończyn dolnych i czynności, które dotyczą zarówno kończyn górnych, jak i dolnych. Kwestionariusz przedstawia 20 czynności, które pacjent ocenia w 4-stopniowej skali pod względem trudności jaką sprawia choremu wykonanie opisanego działania. Wskaźnik niepełnosprawności od 0 (brak niepełnosprawności) do 3 (bardzo poważna niepełnosprawność).	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
DAS28-CRP		Skala DAS28-CRP (ang. Disease Activity Score-28 with C-Reactive Protein, CRP) służy do oceny aktywności choroby na podstawie następujących kryteriów: obrzęk stawów — liczba tkliwych stawów (w skali od 0 do 28), dokonana przez chorego ocena ogólnego stanu zdrowia lub aktywności choroby oraz aktualne stężenie białka C-reaktywnego.	Na podstawie uzyskanej punktacji, aktywność choroby interpretuje się następująco: remisja choroby (<2,6), mała aktywność choroby (2,6 –3,2), średnia aktywność choroby (3,2 –5,1), wysoka aktywność choroby (> 5,1).
LEI		Skala LEI (ang. Leeds Enthesitis Index) ocenia występowanie zajęcia przez chorobę sześciu miejsc: przyczepów ścięgna Achillesa, przyśrodkowych kłycki udowych, bocznych nadkłycki ramiennych (po lewej i po prawej stronie każde z miejsc). Wynik od 0 do 6.	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
DSS		Skala DSS (ang. Dactylitis Severity Score) - skala oceniająca nasilenie zapalenia palców. Każde 20 palców ocenia się od 0-3 punktów. Maksymalny wynik w skali DSS to 60 punktów.	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
SPARCC		Skala SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) służący do ogólnej oceny obecności lub braku tkliwości przyczepów ścięgniastych w spondyloartropatii. Skala ta wykorzystuje wyniki z badań USG oraz MRI. Na ich podstawie dokonuje się oceny 16 miejsc, które punktowane są od 0 do 1, gdzie 0 oznacza brak tkliwości, a 1 występowanie tkliwości w danym miejscu.	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.

Nazwa kwestionariusza / skali	Opis kwestionariusza/skali	Ocena nasilenia
mTSS	Zmodyfikowana skala Sharpa w modyfikacji van der Heijde (mTSS, ang. Modified Total Sharp Score). W metodzie tej oceną objętych jest 15 lokalizacji w obrębie rąk i nadgarstków oraz sześć lokalizacji w obrębie stóp. W każdym miejscu osobno oceniane są erozje stawów oraz zmiany przestrzeni stawowych. Wynik oceny skali mTSS mieści się w zakresie od 0-448 punktów.	Im wyższy wynik tym większy stopień zaawansowania choroby.
Minimalna aktywność choroby	Pacjenci spełniający co najmniej 5 z następujących kryteriów: tkliwość/ból stawów ≤ 1 , opuchnięta liczba stawów ≤ 1 ; wynik w skali PASI ≤ 1 ; lub zajęcie powierzchni ciała przez łuszczycę $\leq 3\%$; ocena bólu ≤ 15 mm w skali VAS; ogólna ocena pacjenta ≤ 20 mm w skali VAS; wynik w skali HAQ-DI $\leq 0,5$; wynik w skali LEI ≤ 1 .	Spełnienie poszczególnych kryteriów oznacza lepszy stan zdrowia pacjenta.
SF-36 v.2	Kwestionariusz SF-36 (ang. ang. the Short Form (36) Health Survey) ocenia jakość życia w chorobie. Ankieta SF-36 zawiera 36 pytań podzielonych na 8 kategorii, które oceniają ból, funkcjonowanie fizyczne, ogólny stan zdrowia, zmęczenie/witalność, zdrowie psychiczne, funkcjonowanie społeczne i ograniczenia spowodowane problemami natury fizycznej lub psychicznej. SF-36 jest miarą ogólną, w której możliwe są porównania różnych chorób.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
EQ-5D	EQ-5D jest kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykłe, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ-5D-3L za pomocą 3-stopniowej skali. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby. Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-utility index), który przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza pełne zdrowie. Jednakże istnieją również stany zdrowia o wartości utility mniejszej od 0. EQ VAS stanowi skalę od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
FACIT-F	Skala FACIT-F (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) to miara oceniająca zgłaszane przez pacjenta zmęczenie oraz jego wpływ na codzienne funkcjonowanie, skalę tę można stosować niezależnie od rozważanej choroby. Kwestionariusz zawiera 13 pytań punktowanych w skali od 0 do 4. Maksymalny wynik w skali FACIT-F to 52 punkty. Kwestionariusz powinien być wypełniany przez pacjenta podczas wizyty przed wykonaniem zabiegów/procedur. Różnica istotna klinicznie – 4 punkty.	Im wyższy wynik tym lepszy stan zdrowia pacjenta.

Skróty: ACR 20/50/70 – amerykańska skala oceny choroby (ang. American College of Rheumatology 20/50/70 criteria); PsARC – kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria); HAQ-DI - skala oceny niepełnosprawności (ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index); DAS28-CRP - skala oceny aktywności choroby (ang. Disease Activity Score-28 with C-Reactive Protein, CRP); LEI – skala oceniająca aktywność choroby (ang. Leeds Enthesitis Index), skala DSS - skala oceniająca nasilenie zapalenia palców (ang. Dactylitis Severity Score); SPARCC – kanadyjska skala oceny choroby (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada); mTSS - modyfikowana skala Sharpa w modyfikacji van der Heijde (ang. Modified Total Sharp Score; SF-36 – skala jakości życia (36-Item Short Form Health Survey); EQ-5D – kwestionariusz jakości życia (ang. EuroQol-5D); FACIT-F - miara oceniająca zgłaszane przez pacjenta zmęczenie oraz jego wpływ na codzienne funkcjonowanie (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań OPAL Broaden i OPAL Beyonce za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny popełniania błędów systematycznego. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację tej oceny, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędów systematycznego wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	OPAL Broaden	OPAL Beyond
Metoda randomizacji	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletne dane	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie
Inne czynniki	niskie	niskie
Ogółem	niskie	niskie

Zarówno w ocenie wnioskodawcy, jak i analityków Agencji badania OPAL Broaden i OPAL Beyonce charakteryzują się niskim ryzykiem popełnienia błędów systematycznego.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań jednoramiennych (OPAL Balance oraz Barroso 2017) wg skali NICE. Poniżej przedstawiono ocenę wyłącznie badania OPAL Balance, gdyż zdaniem analityków Agencji

badanie Barroso 2017 nie spełnia predefiniowanych kryteriów przyjętych w PICO. Analitycy Agencji są zgodni z oceną jakości badania OPAL Balance przeprowadzoną przez wnioskodawcę. Badanie OPAL Balance zostało ocenione na 6 punktów z 8 możliwych. Brak jest pełnotekstowej publikacji z badania OPAL Balance, co uniemożliwiło ocenę wszystkich elementów skali NICE. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej:

Tabela 20. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	OPAL Balance
Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?	tak
Czy precyzyjnie opisano cel badania?	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?	tak
Czy dane zbierano prospektywnie?	tak
Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno?	nie
Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?	tak
Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	nie
Łącznie punktów:	6

Jakość badań komparatorów

Wnioskodawca zwraca uwagę na średnią jakość danych pochodzących z badań dla komparatorów wykorzystanych w porównaniu pośrednim. Do oceny jakości badań wykorzystano procedurę oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w większości (12 spośród 15) wykorzystanych badań oceniono jako nieznanne, co wynikało z niekompletnych opisów metodologii badań. Największe uchybienia w opisie badań zidentyfikowano w zakresie ukrycia kodu randomizacji. Jedno badanie oceniono jako obciążone niskim ryzykiem błędu (badanie SPIRIT-P1 dla adalimumabu), a dwa jako badania o wysokim ryzyku błędu (badanie dla etanerceptu opisane w publikacjach Mease 2000 oraz Mease 2004).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 138 w AKL wnioskodawcy):

- *populacja pacjentów w badaniach włączonych do porównania bezpośredniego różniła się między sobą wcześniej stosowaną formą terapii, tj. pacjenci po niepowodzeniu terapii przynajmniej jednym csDMARDs (konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby) vs pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitory TNF.*
- *w przypadku tofacytynibu wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie MTX lub inny csDMARDs, w przypadku pozostałych komparatorów odsetki pacjentów stosujących csDMARDs były niższe i wynosiły 50–70%.*
- *sponsorowanie badań zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i komparatorów, przez ich producentów — obniża to wiarygodność danych, przy czym w sytuacji, kiedy dotyczy to wszystkich analizowanych produktów, nie powinno mieć dużego wpływu na wyniki analizy porównawczej;*
- *różny czas obserwacji i raportowania wyników w odnalezionych badaniach, a także wysoki odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, który był szczególnie mocno widoczny w grupach placebo;*
- *w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz metody zaślepienia.*

Komentarz Agencji:

Badania włączone do analizy klinicznej wykazują dość znaczną heterogeniczność kliniczną oraz metodologiczną. Szczególnie w przypadku badań dla komparatorów, których dane wykorzystano w porównaniu pośrednim przez placebo. W przypadku tego porównania korzystano z wyników zarówno dla 3 miesięcznego horyzontu, a w przypadku braku takich danych, korzystano z danych w dłuższym horyzoncie czasowym (maksymalnie do 16-go tyg. obserwacji). Ponadto liczba pacjentów włączonych do poszczególnych badań waha się pomiędzy 60 a 400 pacjentów. Wskazane rozbieżności mogą wpływać na wiarygodność otrzymanych wyników porównania pośredniego.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- *pierwszorzędownym punktem końcowym we wszystkich włączonych badaniach jest, oprócz zmiany wyniku w skali HAQ-DI, odpowiedź wg ACR20. Skala ACR powstała jako narzędzie służące do oceny pacjentów z RZS. Nie jest jasne, jaka odpowiedź ACR (20/50/70) wskazuje na istotny klinicznie efekt leczenia u pacjentów z ŁZS;*

- badanie OPAL Balance jest badaniem, które jeszcze się nie zakończyło, a ponadto brak jest pełnotekstowych publikacji dotyczących tego badania, dostępne są jedynie abstrakty co znacznie wpływa na wiarygodność danych.

Dodatkowo wnioskodawca niewłaściwie przetłumaczył angielskie zwroty serious adverse events i severe adverse events przypisując im odwrotne znaczenie. W definicji ciężkiego zdarzenia niepożądanego, pojęcie „ciężki” (ang. serious) nie jest równoznaczne z „ostrością” (ang. severity). Pojęcie „ostry” stosuje się przy opisywaniu intensywności (dotkliwości) działania, które może być łagodne, umiarkowane i ostre. Natomiast „ciężkim niepożądanym działaniem produktu leczniczego – jest działanie, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu”. Powyższe informacje można odnaleźć również na stronie internetowej FDA¹. Powyższy błąd został skorygowany w ramach AWA.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

- *brak badań porównujących bezpośrednio tofacytynib z biologicznymi DMARDs (bDMARDs) innymi niż adalimumab stosowanymi w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym tofacytynib porównywano by z bDMARDs);*
- *niewielka liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu, a także krótki okres obserwacji dla okresu kontrolowanego placebo, który wynosił 12 tygodni;*
- *duża trudność w interpretacji wyników porównania pośredniego. Porównanie przeprowadzono wyłącznie dla pierwszorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach skuteczności tofacytynibu oraz głównych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem produktu, tj. odsetka pacjentów, u których wystąpiło dowolne zdarzenie niepożądane oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane.*

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca odnalazł jedno badanie (Opal Broaden) porównujące bezpośrednio tofacytynib z aktywnym komparatorem – adalimumabem. Jednakże moc badania nie była nastawiona na porównanie bezpośrednie tofacytynibu z adalimumabem, a jedynie na porównanie z placebo. Adalimumab stanowił w badaniu aktywną kontrolę. W sytuacji w której na rynku dostępnych jest wiele aktywnych komparatorów z grupy biologicznych DMARDs w ocenianym wskazaniu nie jest właściwe projektowanie badania porównującego nowy lek jedynie z placebo. Brak bezpośredniego porównania z aktywnymi komparatorami stanowi poważne ograniczenie analizy.

Ponadto należy zauważyć, że w badaniu Opal Beyond nie wyszczególniono wyników dla populacji pacjentów z osiowym ŁZS, którzy również kwalifikują się do wnioskowanego programu. Jak wskazano ChPL Xeljanz liczba pacjentów z zapaleniem stawów z zajęciem szkieletu osiowego w badaniu Opal Beyond była zbyt mała, aby można było przeprowadzić wiarygodną statystycznie ocenę.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- wnioskodawca dokonał porównania pośredniego ocenianej technologii z komparatorami jedynie w zakresie dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych (odpowiedź wg ACR20 i zmiana niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI), pomimo, iż definicje innych punktów końcowych dla różnych komparatorów nie różniła się i była możliwość porównania pośredniego, czego przykładem jest odnaleziony przez analityków Agencji przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową Lu 2019, w której to porównano wszystkie dostępne interwencje w ocenianym wskazaniu w zakresie dwóch punktów końcowych: ACR20 oraz PASI 75. Także wtórne badanie Gladman 2018c opisane przez wnioskodawcę dokonuje porównania pośredniego z zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 i zmiany niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI, ale również zmiany w skali DSS oraz zmiany w skali LEI dla niektórych komparatorów. W ocenie analityków Agencji w niektórych przypadkach byłoby możliwe przedstawienie dodatkowo wyników porównania pośredniego tofacytynibu z aktywnymi

¹ FDA. What is a Serious Adverse Event? Źródło:

<https://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm> [dostęp 14.09.2018 r.]

komparatorami w zakresie parametrów skuteczności takich jak: PASI75, zmiany w skali DSS, zmiany w skali LEI, ocena aktywności choroby w skali DAS 28-CRP.

- wnioskodawca do porównania pośredniego wykorzystał wyniki metaanalizy danych z badania OPAL Broaden, w którym wzięli udział pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi oraz badania OPAL Beyond, w którym wzięli udział pacjenci po nieskuteczności terapii inhibitorami TNF. Tymczasem w badaniach niektórych komparatorów tj. adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksimabu nie było pacjentów po nieskuteczności zastosowania leków biologicznych. Jedynie w badaniu certrolizumabu pegol RAPID oraz w badaniach sekukinumabu FUTURE 2, 3 i 4 uczestniczyli pacjenci wcześniej leczeni inhibitorami TNF. Tym samym uwzględnienie metaanalizy danych z badań TOF w ramach porównania pośredniego z ADA, ETA, GOL i INF wprowadziło niespójność danych pod względem populacji. Ma to tym większe znaczenie, ze względu na fakt iż w badaniu OPAL Beyond uzyskano lepsze wyniki TOF w zakresie ACR20 i HAQ-DI względem placebo niż w badaniu OPAL Broaden;
- wnioskodawca nie przedstawił wyników heterogeniczności statystycznej metaanalizowanych danych; z analizy niejednorodności statystycznej danych, przeprowadzonej przez analityków Agencji wynika, iż poddane metaanalizie wyniki badań klinicznych wykorzystane w porównaniu pośrednim skuteczności charakteryzowały się niską heterogenicznością statystyczną ($I^2 \leq 17\%$), za wyjątkiem metaanalizy wyników badań dla adalimumabu ($I^2 = 73\%$). Przeprowadzenie porównania pośredniego wydaje się uzasadnione, należy jednak mieć na uwadze wysoki stopień heterogeniczności badań dla adalimumabu, co stanowi znaczne ograniczenie wyników porównania pośredniego TOF vs ADA;
- porównanie pośrednie przez adalimumab charakteryzuje się niską jakością ze względu na charakterystykę badania Atteno 2010 (mała grupa pacjentów włączonych do badania).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tofacytynib vs adalimumab (porównanie bezpośrednie)

Wyniki bezpośredniego porównania tofacytynibu z adalimumabem zostały zaprezentowane na podstawie danych z badania OPAL Broaden, w którym wzięli udział pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby. W powyższym badaniu adalimumab stanowił aktywną kontrolę, co oznacza że badanie nie zostało zaprojektowane na wykazanie różnic między TOF i ADA. Brak różnic między terapiami może wynikać ze zbyt małej populacji w badaniu do wykazania różnic między lekami.

Istotne klinicznie punkty końcowe

Jakość życia zależna od zdrowia

Jakość życia zależną od zdrowia w badaniu OPAL Broaden oceniano z wykorzystaniem kwestionariuszy generycznych SF-36, EQ-5D oraz FACIT-F. W żadnym z użytych narzędzi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między tofacytynibem a adalimumabem zarówno po 3 jak i po 12 miesiącach obserwacji. Wyniki po 3 miesiącach terapii można odnaleźć w AKL wnioskodawcy. Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy można odnaleźć wyniki oceny punktów końcowych raportowanych przez pacjenta dotyczących jakości życia m.in. dla: poszczególnych domen kwestionariusza SF-36, EQ-VAS, oceny nasilenia łZS i łuszczycy w skali VAS, po 3 miesiącach obserwacji (aneks 23.1 AKL wnioskodawcy). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny jakości życia po 12 miesiącach obserwacji (raportowane w najdłuższym okresie czasu).

Tabela 15. Ocena zmiany jakości życia za pomocą kwestionariuszy: SF-36, FACIT-F, EQ-5D po 12 miesiącach obserwacji w badaniu OPAL Broaden (publikacja Maese 2017c)

Punkt końcowy	TOF 5 mg 2 razy dziennie		ADA 40 mg co 2 tygodnie		MD (95%CI) wartość p
	N	średnia ± SD	N	średnia ± SD	
Zmiana wyniku SF-36	96	7,7 ± 8,82	94	6,8 ± 8,73	0,9 (-1,59; 3,39) p=0,48
Zmiana EQ-5D - mobilność	96	-0,3 ± 0,49	94	-0,3 ± 0,48	0,00 (-0,14; 0,14) p=1,0
Zmiana EQ-5D - samoopieka	96	-0,2 ± 0,49	94	-0,3 ± 0,48	0,10 (-0,04; 0,24) p=0,16
Zmiana EQ-5D – codzienne aktywności	96	-0,3 ± 0,49	94	-0,4 ± 0,48	0,10 (-0,04; 0,24) p=0,16
Zmiana EQ-5D – ból/ dyskomfort	96	-0,3 ± 0,49	94	-0,3 ± 0,48	0,10 (-0,04; 0,24) p=0,16
Zmiana EQ-5D – niepokój/ depresja	96	-0,3 ± 0,49	94	-0,4 ± 0,58	0,10 (-0,05; 0,25) p=0,20
Zmiana wyniku FACIT-F	96	8,5 ± 9,8	94	6,9 ± 9,7	1,6 (-1,17; 4,37) p=0,26

Skróty: SD – (ang. standard deviation) odchylenie standardowe; MD – (ang. mean difference) różnica średnich; CI – (ang. confidence interval) przedział ufności

Punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania OPAL Broaden dla dychotomicznych punktów końcowych dotyczących przebiegu choroby, ocenionych po 12 miesiącach obserwacji. Wyniki po 3 miesiącach terapii można odnaleźć w AKL wnioskodawcy. W AKL wnioskodawcy odnotowano niespójność prezentacji wyników parametru RD (różnicy ryzyka), dlatego analitycy Agencji przedstawili własne obliczenia.

Porównanie bezpośrednio tofacytynibu z adalimumabem nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami dla żadnego z dychotomicznych punktów końcowych dotyczących przebiegu choroby. Zmian między grupami nie wykazano w zakresie odsetka pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii:

- uzyskano odpowiedź ŁZS na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50, ACR70, PsARC;
- wykazano zahamowanie progresji radiologicznej wg zmodyfikowanego wyniku Sharpa (mTSS)
- nie obserwowano zapalenia przyczepów ścięgniastych (ang. enthesitis) wg kryteriów LEI,
- nie obserwowano zapalenia palców (ang. dactylitis) wg kryteriów DSS,
- obserwowano minimalną aktywność choroby,
- uzyskano odpowiedź objawów łuszczycy na leczenie wg PASI75.

Wyniki po 3 miesiącach również nie wykazały IS różnic między grupami.

Tabela 21. Wyniki punktów końcowych dotyczących przebiegu choroby po 12 miesiącach terapii tofacytynibem i adalimumabem w badaniu OPAL Broaden (publikacja Maese 2017c) – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	TOF 5 mg 2 razy dziennie		ADA 40 mg co 2 tygodnie		OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź na leczenie wg ACR20	107	73 (68,2)	106	64 (60,4)	1,41 (0,8; 2,47) p=0,23	0,08 (-0,05; 0,21) p=0,23
Odpowiedź na leczenie ACR50	107	48 (44,9)	106	43 (40,6)	1,19 (0,69; 2,05) p=0,53	0,04 (-0,09; 0,18) p=0,53
Odpowiedź na leczenie ACR70	107	25 (23,4)	106	31 (29,2)	0,74 (0,40; 1,36) p=0,33	-0,06 (-18; 0,06) p=0,33
Odpowiedź wg kryteriów PsARC	107	69 (64,5)	106	69 (65,1)	0,97 (0,55; 1,71) p=0,93	-0,01 (-0,13; 0,12) p=0,93
Zahamowanie progresji wg skali Sharpa (mTSS)	98	94 (95,9)	95	93 (97,9)	0,51 (0,09; 2,83) p=0,44	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,43
Redukcja zapalenia przyczepów ścięgniastych (wg LEI)	75	42 (56,0)	76	42 (55,3)	1,03 (0,54; 1,96) p=0,93	0,74 (-15,11; 16,59) p=0,93
Redukcja zapalenia stawów (dactylitis) wg kryteriów DSS	61	39 (63,9)	58	40 (69)	0,80 (0,37; 1,71) p=0,56	-5,03 (-21,97; 11,91) p=0,56
Minimalna aktywność choroby	107	40 (37,4)	106	42 (39,6)	0,91 (0,52; 1,58) p=0,74	-2,24 (-15,31; 10,83) p=0,74
Odpowiedź wg PASI 75	82	46 (56,1)	77	43 (55,8)	1,01 (0,54; 1,89) p=0,97	0,00 (-0,15; 0,16) p=0,97

Skróty: OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); CI – przedział ufności (ang. standard deviation); ACR 20/50/70 – amerykańska skala oceny choroby (ang. American College of Rheumatology 20/50/70 criteria); PsARC – kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria); mTSS - modyfikowana skala Sharpa w modyfikacji van der Hejde (ang. Modified Total Sharp Score); LEI – skala oceniająca aktywność choroby (ang. Leeds Enthesitis Index), skala DSS - skala oceniająca nasilenie zapalenia palców (ang. Dactylitis Severity Score);

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania OPAL Broaden dla ciągłych punktów końcowych dotyczących przebiegu choroby ocenianych po 12 miesiącach obserwacji. Wyniki po 3 miesiącach terapii można odnaleźć w AKL wnioskodawcy.

Porównanie bezpośrednio tofacytynibu z adalimumabem nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami dla żadnego z ocenianych ciągłych punktów końcowych. Zmian między grupami nie wykazano w zakresie wystąpienia poprawy po 12 miesiącach terapii następujących parametrów:

- zmiany oceny niepełnosprawności wg skali HAQ-DI,
- zmiany aktywności choroby mierzonej DAS28-3(CRP),
- zmiany progresji radiologicznej mierzonej zmodyfikowaną skalą Sharpa (mTSS),

- zmiany zapalenia przyczepów ścięgniastych mierzoną Leeds Enthesitis Index oraz mieszoną wg SPARCC,
- zmiany zapalenia palców mierzoną Dactylitis Severity Score,

Wyniki po 3 miesiącach również nie wykazały IS różnic między grupami.

Tabela 22. Wyniki punktów końcowych dotyczących przebiegu choroby po 12 miesiącach terapii tofacytynibem i adalimumabem w badaniu OPAL Broaden (publikacja Maese 2017c) – dane ciągłe

Punkt końcowy	Obs. [mies.]	TOF 5 mg 2 razy dziennie		ADA 40 mg co 2 tygodnie		MD (95%CI) wartość p
		N	średnia ± SD	N	średnia ± SD	
Zmiana wyniku HAQ-DI	12	96	-0,54 ± 0,49	94	-0,45 ± 0,48	-0,09 (95% CI: -0,23; 0,05) p=0,20
Zmiana wyniku DAS28-3 (CRP)	12	95	-1,9 ± 0,97	93	-1,9 ± 0,96	0,00 (-0,28; 0,28) p=1,00
Zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS)	12	98	0,01 ± 0,69	95	-0,07 ± 0,68	0,08 (-0,11; 0,27) p=0,42
Zmiana wyniku LEI	12	67	-1,7 ± 1,64	67	-1,6 ± 1,64	-0,10 (-0,65; 0,45) p=0,7242
Zmiana wyniku DSS	12	54	-7,4 ± 5,14	52	-6,10 ± 5,05	-1,30 (-3,24; 0,64) p=0,19
Zmiana zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali SPARCC	12	72	-3,2 ± 2,55	72	-2,80 ± 3,39	-0,40 (-1,38; 0,58) p=0,43

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), MD – różnica średnich (ang. mean difference), CI – przedział ufności (ang. confidence interval); HAQ-DI - skala oceny niepełnosprawności (ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index); DAS28-CRP - skala oceny aktywności choroby (ang. Disease Activity Score-28 with C-Reactive Protein, CRP); mTSS - modyfikowana skala Sharpa w modyfikacji van der Heijde (ang. Modified Total Sharp Score); LEI – skala oceniająca aktywność choroby (ang. Leeds Enthesitis Index), skala DSS - skala oceniająca nasilenie zapalenia palców (ang. Dactylitis Severity Score); SPARCC – kanadyjska skala oceny choroby (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada);

Tofacytynib vs aktywne komparatory

Porównanie pośrednie przez placebo

Wnioskodawca dokonał porównania pośredniego przez placebo tofacytynibu z wszystkimi aktywnymi komparatorami. Terapie zostały porównane w zakresie dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych z badań OPAL Broaden i OPAL Beyond (odpowiedź wg ACR20, zmiana wyniku HAQ-DI). Porównania dokonano dla 3-miesięcznego okresu obserwacji. Jedynie w przypadku badań golimumabu i infliksimabu wyniki raportowano po 14 tygodniach obserwacji, a w przypadku badania FUTURE 4 dla sekukinumabu po 16 tygodniach, a nie po 12 tygodniach jak w badaniach TOF. Wnioskodawca nie przedstawił statystycznej oceny heterogeniczności wyników metaanalizy danych, dlatego została ona doliczona przez analityków Agencji.

Wyniki porównania pośredniego nie wskazały na istotne statystycznie różnice w zakresie odpowiedzi wg ACR20 pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem, certulizumabem pegol oraz sekukinumabem. Wynik porównania z adalimumabem jest zbliżony do uzyskanego w porównaniu bezpośrednim w badaniu OPAL Broaden po 3 miesiącach obserwacji (OR=0,94; 95%CI: 0,55; 1,62).

Wyniki porównania z pozostałymi komparatorami wykazały istotne statystycznie różnice na niekorzyść tofacytynibu w zakresie uzyskania odpowiedzi wg ACR20 względem etanerceptu, golimumabu i infliksimabu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego tofacytynibu przez placebo z komparatorami – ocena odpowiedzi wg ACR20 po 3 miesiącach terapii

Komparator	Porównanie bezpośrednie OR (95%CI)		Porównanie pośrednie OR (95%CI)
	TOF vs PLC	komparator vs PLC	TOF vs komparator
adalimumab (ADA)	2,57 (1,76; 3,77) metaanaliza wyników z 2 badań (I ² = 12%)	4,5 (2,23; 9,07) metaanaliza wyników z 4 badań (I ² = 73%)	0,57 (0,26; 1,27)

Komparator	Porównanie bezpośrednie OR (95%CI)		Porównanie pośrednie OR (95%CI)
	TOF vs PLC	komparator vs PLC	TOF vs komparator
certolizumab pegol (CER)		3,81 (2,41; 6,02) badanie RAPID-PsA	0,67 (0,37; 1,22)
etanercept (ETA)		9,21 (5,04; 16,82) metaanaliza wyników z 2 badań ($I^2 = 17\%$)	0,28 (0,14; 0,57)
golimumab (GOL)		10,59 (5,12; 21,87) badanie GO-REVEAL	0,24 (0,11; 0,55)
infl ksymb (IFX)		12,55 (6,88; 22,90) metaanaliza wyników z 2 badań ($I^2 = 0\%$)	0,20 (0,10; 0,42)
sekukinumab (SCK)		3,51 (2,83; 4,36) metaanaliza wyników z 4 badań ($I^2 = 0\%$)	0,73 (0,47; 1,13)

Skróty: OR – iloraz szans (ang. odds ratio); CI- przedział ufności (ang. standard deviation)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego tofacytynibu z aktywnymi komparatorami przez placebo w zakresie zmiany wyniku HAQ-DI. Wyniki porównania pośredniego nie wskazały na istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany wyniku HAQ-DI pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem oraz sekukinumabem. Wynik porównania z adalimumabem jest zbliżony do uzyskanego w porównaniu bezpośrednim w badaniu OPAL Broaden po 3 miesiącach obserwacji (MD=0,03; 95% CI: -0,11; 0,17; p=0,67).

Porównanie z etanerceptem i infliksymbem wypadło na niekorzyść tofacytynibu (tofacytynib był istotnie statystycznie gorszy niż etanercept i infliksymb w zakresie zmiany wyniku HAQ-DI). Wnioskodawca nie przedstawił porównania z certolizumabem pegol oraz golimumabem ze względu na brak danych dla komparatorów we właściwym horyzoncie czasowym.

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego tofacytynibu przez placebo z komparatorami — zmiana wyniku HAQ-DI po 3 miesiącach obserwacji

Komparator	Porównanie bezpośrednie MD (95%CI)		Porównanie pośrednie MD (95%CI)
	TOF vs PLC	komparator vs PLC	TOF vs komparator
adalimumab (ADA)		-0,22 (-0,24; -0,20) metaanaliza wyników z 3 badań ($I^2 = 0\%$)	0,01 (-0,09; 0,11)
certolizumab pegol (CER)		Brak danych	Brak danych
etanercept (ETA)	-0,21 (-0,31; -0,11) metaanaliza wyników z 2 badań ($I^2 = 0\%$)	-1,10 (-1,74; -0,46) wyniki badania Mease 2000	0,89 (0,24; 1,54)
golimumab (GOL)		Brak danych	Brak danych
infl ksymb (IFX)		-0,60 (-0,94; -0,26) wyniki badania IMPACT	0,39 (0,04; 0,74)
sekukinumab (SCK)		-0,29 (-0,83; 0,25) wyniki badania FUTURE 5	0,08 (-0,47; 0,63)

Skróty: SD – odchylenie standardowe, ang. standard deviation, MD – różnica średnich, ang. mean difference, CI – przedział ufności, ang. confidence interval

Porównanie pośrednie przez adalimumab

Wnioskodawca dokonał porównania pośredniego przez adalimumab tofacytynibu z etanerceptem i infliksymbem. Terapie zostały porównane w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20. Porównania dokonano dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Otrzymane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tabela 20. Wynik porównania pośredniego przez adalimumab tofacytynibu i komparatorów – odpowiedź na leczenie wg ACR20

Komparator	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie
	TOF vs ADA	komparator vs ADA	TOF vs komparator
	OR (95% CI) wartość p		OR (95% CI)
ETA	1,41 (0,8; 2,47) p=0,23	1,08 (0,38; 3,06) p=0,88	1,31 (0,40; 4,27)
IFX		1,37 (0,45; 4,21) p=0,54	1,03 (0,29; 3,60)

Skróty: ETA – etanercept; IFX- infliksymab; TOF – tofacytynib; ADA - adalimumab; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tofacytynib vs adalimumab (porównanie bezpośrednie)

Analizy bezpieczeństwa dokonano na podstawie badania OPAL Broaden, w którym bezpośrednio porównano TOF i ADA w populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF.

W czasie 12-miesięcznej obserwacji dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 66,4% pacjentów stosujących tofacytynib 5 mg oraz u 71,7% pacjentów stosujących adalimumab (OR=0,78; p=0,3996; RD=-5,34; p=0,3983). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7,5% pacjentów grupie tofacytynibu i 8,5% pacjentów w grupie adalimumabu (OR=0,87; p=0,7850; RD=-1,01; p=0,7849). W grupie pacjentów stosujących tofacytynib 5 mg 5,6% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie adalimumabu 3,8% pacjentów (OR=1,51; p=0,5295; RD=1,83; p=0,5262).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w czasie 12-miesięcznej obserwacji w grupie tofacytynibu 5 mg należały zapalenie nosogardła (7,5%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (9,3%), a w grupie adalimumabu zapalenie nosogardła (10,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,5%) oraz zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej (7,5%).

Żadne z oszacowanych miar efektów: iloraz szans oraz różnica ryzyka dla wszystkich punktów końcowych nie uzyskały istotności statystycznej. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wynik porównania bezpieczeństwa terapii tofacytynibem i adalimumabem na podstawie badania OPAL Broaden po 12 miesiącach obserwacji

Punkt końcowy	TOF 5 mg n/N (%)	ADA n/N (%)	OR (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p
Dowolne zdarzenie niepożądane	71/107 (66,4%)	76/106 (71,7%)	0,78 (0,43; 1,39)	0,3996	-5,34 (-17,74; 7,05)	0,3983
Ciężkie zdarzenie niepożądane	8/107 (7,5%)	9/106 (8,5%)	0,87 (0,32; 2,35)	0,7850	-1,01 (-8,29; 6,27)	0,7849
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	6/107 (5,6%)	4/106 (3,8%)	1,51 (0,42; 5,53)	0,5295	1,83 (-3,84; 7,51)	0,5262
Poważna infekcja	0/107 (0,0%)	1/106 (0,9%)	0,33 (0,01; 8,12)	0,4953	-0,94 (-3,51; 1,63)	0,4717
Reaktywacja wirusa herpes zoster (półpasiec)	2/107 (1,9%)	0/106 (0,0%)	5,05 (0,24; 106,40)	0,2979	1,87 (-1,25; 4,99)	0,2398
Stwierdzone zakażenie oportunistyczne	1/107(0,9%)	0/106 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,48)	0,5026	0,93 (-1,62; 3,49)	0,4739
Nowotwór z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	3/107 (2,8%)	0/106 (0,0%)	7,13 (0,36; 139,82)	0,1956	2,80 (-0,78; 6,38)	0,1249
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	0/107 (0,0%)	2/106 (1,9%)	0,19 (0,01; 4,10)	0,2923	-1,89 (-5,02; 1,25)	0,2382
Zapalenie nosogardła	8/107 (7,5%)	11/106 (10,4%)	0,70 (0,27; 1,81)	0,4596	-2,90 (-10,55; 4,75)	0,4574
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10/107 (9,3%)	8/106 (7,5%)	1,26 (0,48; 3,34)	0,6376	1,80 (-5,67; 9,26)	0,6367
Ból głowy	5/107 (4,7%)	7/106 (6,6%)	0,69 (0,21; 2,26)	0,5430	-1,93 (-8,12; 4,26)	0,5411
Zapalenie gardła	5/107 (4,7%)	7/106 (6,6%)	0,69 (0,21; 2,26)	0,5430	-1,93 (-8,12; 4,26)	0,5411
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej	5/107 (4,7%)	3/106 (2,8%)	1,68 (0,39; 7,23)	0,4838	1,84 (-3,25; 6,94)	0,4784

Punkt końcowy	TOF 5 mg n/N (%)	ADA n/N (%)	OR (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p
Zwiększenie poziomu transferazy alaninowej	3/107 (2,8%)	8/106 (7,5%)	0,35 (0,09; 1,37)	0,1325	-4,74 (-10,67; 1,18)	0,1164
Zakażenie dróg moczowych	2/107 (1,9%)	4/106 (3,8%)	0,49 (0,09; 2,71)	0,4103	-1,90 (-6,35; 2,54)	0,4009
Nudności	3/107 (2,8%)	6/106 (5,7%)	0,48 (0,12; 1,97)	0,3096	-2,86 (-8,25; 2,54)	0,2996
Ból kręgosłupa	2/107 (1,9%)	3/106 (2,8%)	0,65 (0,11; 4,00)	0,6455	-0,96 (-5,03; 3,11)	0,6434

*RD podano w punktach procentowych

Skróty: ADA – adalimumab, CI – przedział ufności, n – liczba zdarzeń, N – liczebność populacji, OR – iloraz szans, p – wartość p, RD – różnica ryzyka, TOF 5 mg – tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy dziennie;

Tofacytynib vs aktywne komparatory

Porównanie pośrednie przez placebo

Do analizy bezpieczeństwa w zakresie dowolnych zdarzeń niepożądanych w przypadku tofacytynibu wykorzystano wyniki metaanalizy danych z 3 miesięcznej obserwacji z badań OPAL Beyond i OPAL Broaden oraz wyniki badań dla komparatorów wskazane w tabeli poniżej. Wnioskodawca nie odnalazł danych nt. odsetka pacjentów, u których wystąpiło dowolne zdarzenie niepożądane w badaniach skuteczności etanerceptu.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między TOF i komparatorami w zakresie występowania dowolnych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu danej terapii. Jedynie w przypadku uwzględnienia danych dla sekukinumabu z dłuższego okresu obserwacji wynik porównania pośredniego wskazał na IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii tofacytynibem w porównaniu z sekukinumabem. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wynik porównania pośredniego przez placebo tofacytynibu i komparatorów – dowolne zdarzenie niepożądane

Komparator	Okres obserwacji dla komparatora (mies.)	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)			Porównanie pośrednie
		TOF 5 mg vs PLC	komparator vs PLC		TOF vs komparator
		OR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p	Źródło	OR (95% CI)
ADA	3	1,37 (0,95; 1,98) p=0,0893	0,61 (0,14; 2,72) p=0,5206	Metaanaliza: Genovese 2007, Mease 2018a	2,25 (0,49; 10,31)
	3-6		0,94 (0,29; 3,03) p=0,9239	Metaanaliza: Genovese 2007, Mease 2018a, SPIRIT-P1	1,46 (0,43; 4,98)
CER	6		1,09 (0,70; 1,70) p=0,6881	RAPID-PsA	1,26 (0,71; 2,24)
GOL	6		1,26 (0,81; 1,95) p=0,2992	GO-REVEAL	1,09 (0,61; 1,93)
IFX	4		1,48 (0,64; 3,43) p=0,3598	IMPACT	0,93 (0,37; 2,31)
	4-6		1,11 (0,71; 1,75) p=0,6504	Metaanaliza: IMPACT, IMPACT-2	1,23 (0,69; 2,21)
SCK	4		0,97 (0,71; 1,34) p=0,8735	Metaanaliza FUTURE 2, FUTURE 3	1,41 (0,87; 2,30)
	4-6		0,86 (0,70; 1,05) p=0,1390	Metaanaliza: FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4	1,59 (1,05; 2,42)

Skróty: ADA – adalimumab; CER – certolizumab pegol; GOL – golimumab; IFX- infliksymab; SCK – sekukinumab; TOF – tofacytynib; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Do analizy bezpieczeństwa w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku tofacytynibu wykorzystano wyniki metaanalizy danych z 3 miesięcznego okresu obserwacji z badań OPAL Beyond i OPAL Broaden oraz wyniki badań dla komparatorów wskazane w tabeli poniżej. Wnioskodawca wskazuje, iż wyniki z badania FUTURE 5 były raportowane w sposób uniemożliwiający włączenie ich do porównania pośredniego. Ponadto badania skuteczności etanerceptu charakteryzowały się wysokim odsetkiem pacjentów w grupie placebo, którzy nie ukończyli badania (13,3% w badaniu Mease 2000 i 30,8% w badanie Mease 2004).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między TOF i komparatorami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu danej terapii. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wynik porównania pośredniego przez placebo tofacytynibu i komparatorów – ciężkie zdarzenie niepożądane

Komparator	Okres obserwacji dla komparatora (mies.)	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)			Porównanie pośrednie
		TOF 5 mg vs PLC	komparator vs PLC		TOF vs komparator
		OR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p	Źródło	OR (95% CI)
ADA	3	0,99 (0,25; 4,00) p=0,9893	0,28 (0,04; 1,90) p=0,1923	Metaanaliza: ADPT, Genovese 2007	3,54 (0,33; 38,07)
	3-6		0,89 (0,40; 1,98) p=0,7662	Metaanaliza: ADPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1 ABT-122	1,11 (0,22; 5,51)
CER	6		1,81 (0,71; 4,58) 0,2138	RAPID-PsA	0,55 (0,10; 2,91)
ETA	3		0,32 (0,01; 8,24) p=0,4936	Mease 2000	3,09 (0,08; 116,91)
	3-6		0,83 (0,23; 8,96) p=0,7765	Metaanaliza: Mease 2000, Mease 2004	1,19 (0,12; 11,86)
GOL	6		0,32 (0,11; 0,92) p=0,346	GO-REVEAL	3,09 (0,54; 17,74)
IFX	4		1,02 (0,06; 16,76) p=0,9889	IMPACT	0,97 (0,04; 22,40)
	4-6		1,39 (0,54; 3,55) p=0,4970	Metaanaliza: IMPACT, IMPACT-2	0,71 (0,13; 3,81)
SCK	4		0,62 (0,28; 1,39) p=0,2388	Metaanaliza: FUTURE 2, FUTURE 3	1,60 (0,32; 7,92)

Skróty: ADA – adalimumab; CER – certolizumab pegol; ETA – etanercept; GOL – golimumab; IFX- infliksymab; SCK – sekukinumab; TOF – tofacytyn b; PLC – placebo; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Porównanie pośrednie przez adalimumab

Do analizy bezpieczeństwa w zakresie dowolnych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych dla tofacytynibu wykorzystano wyniki badania OPAL Broaden a dla komparatorów (etanerceptu i infliksymabu) wyniki badania Atteno 2010. W przypadku obu badań wykorzystano dane z 12-miesięcznego okresu obserwacji. Jedynie wynik porównania pośredniego tofacytynibu i infliksymabu osiągnął poziom istotności statystycznej na korzyść tofacytynibu w zakresie częstości występowania dowolnych zdarzeń niepożądanych. Szczegóły zawierają tabele poniżej.

Tabela 26. Wynik porównania pośredniego przez adalimumab tofacytynibu i komparatorów – dowolne zdarzenie niepożądane

Komparator	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie
	TOF 5 mg vs ADA	komparator vs ADA	TOF vs komparator
	OR (95% CI) wartość p		OR (95% CI)
ETA	0,78 (0,43; 1,39) p=0,3996	3,20 (0,60; 17,10) p=0,3996	0,24 (0,04; 1,44)
IFX		4,87 (0,93; 25,62) p=0,0617	0,16 (0,03; 0,93)

Skróty: ETA – etanercept; IFX- infliksymab; TOF – tofacytynib; ADA - adalimumab; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Tabela 27. Wynik porównania pośredniego przez adalimumab tofacytynibu i komparatorów – ciężkie zdarzenie niepożądane

Komparator	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie
	TOF 5 mg vs ADA	komparator vs ADA	TOF vs komparator
	OR (95% CI) wartość p		OR (95% CI)
ETA	0,87 (0,32; 2,35) p=0,7850	n.d.	n.d.
IFX		6,05 (0,28; 131,26) p=0,4953	0,14 (0,01; 3,64)

Skróty: ETA – etanercept; IFX- infliksymab; TOF – tofacytynib; ADA - adalimumab; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa na podstawie badania OPAL Balance (Nash 2018a)

Wnioskodawca przedłożył wyniki badania OPAL Balance, które stanowi kontynuację badań OPAL Broaden i OPAL Beyonce. Do 36 miesięcy obserwacji w badaniu raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych u 546 pacjentów (79,6%), 95 pacjentów (13,8%) miało ciężkie zdarzenia niepożądane, a 59 pacjentów (8,6%) przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Ciężkie infekcje wystąpiły u 12 pacjentów (1,7%), reaktywacja wirusa herpes zoster wystąpiła u 20 pacjentów (2,9%, w tym jeden ciężki przypadek). Ponadto odnotowano u 5 osób (0,7%) wystąpienie ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, 24 przypadki nowotworów (3,5%) i 2 przypadki zapalenia błony naczyniowej oka (0,3%). Rozpoznano 4 przypadki gruźlicy u pacjentów wcześniej negatywnych oraz u kilku pacjentów obserwowano podwyższony poziom enzymów wątrobowych. U 27 pacjentów (4,0%) zaobserwowano również trzykrotne podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej, a u 15 pacjentów (2,2%) podwyższony poziom aminotransferazy asparaginowej. Ośmiu pacjentów (1,2%) zostało wykluczonych z badania ze względu na wyniki parametrów laboratoryjnych.

Odnotowano 1 zgon związany ze zdarzeniem niepożądany (zatrzymanie akcji serca), który wystąpił w grupie stosujących placebo, którzy przeszli na terapię tofacytynibem w dawce 5 mg. Zdarzenie to zakwalifikowano do ciężkich działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym. Ponadto odnotowano 5 zgonów niezwiązanych z leczeniem (rak trzustki, niewydolność serca/nadciśnieniowa choroba serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zatorowość płucna).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w ramach której uwzględnił wyniki analizy post hoc Curtis 2017 opublikowanej w postaci abstraktu konferencyjnego, publikację Barroso 2017 prezentującą dane dotyczące bezpieczeństwa tofacytynibu w skojarzeniu z lekami biologicznymi u pacjentów z ŁZS (n=1) lub RZS (n=5) pochodzące z rzeczywistej praktyki medycznej oraz publikację Cohen 2016 prezentującą wyniki oceny bezpieczeństwa tofacytynibu z badań przeprowadzonych w populacji z RZS. Zaprezentowane dane można odnaleźć w AKL wnioskodawcy rozdział 8.7.

4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku na podstawie ChPL Xeljanz:

- Stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami

Nie przeprowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania tofacytynibu z lekami biologicznymi (m.in. antagoniści TNF, antagoniści inhibitora leukiny-1), dlatego należy unikać stosowania takich skojarzeń ze względu na możliwość zwiększonej immunosupresji oraz zwiększonego ryzyka zakażeń. W badaniach tofacytynibu nie badano stosowania tofacytynibu z skojarzeniem z inhibitorami fosfodiesterazy 4.

- Ciężkie zakażenie

U pacjentów przyjmujących tofacytynib zgłaszano ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem zakażenia wywołane patogenami bakteryjnymi, mykobakteryjnymi, grzybiczymi, wirusowymi oraz innymi patogenami oportunistycznymi. Ryzyko zakażeń oportunistycznych jest większe u pacjentów z azjatyckich regionów geograficznych. Nie należy rozpoczynać leczenia tofacytynibem u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym zakażeniami miejscowymi. Na ogół zakażenia występują częściej w populacji pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z cukrzycą.

- Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów, którzy byli narażeni na gruźlicę lub którzy mieszkali w regionach występowania gruźlicy endemicznej albo po takich regionach podróżowali. Przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu, pacjentów z utajoną gruźlicą, u których wyniki badań były dodatnie, należy poddać standardowemu leczeniu przeciwprątkowemu.

- Reaktywacja wirusa

W badaniach klinicznych tofacytynibu obserwowano przypadki reaktywacji wirusa z grupy herpes (np. półpasiec). W grupie pacjentów leczonych tofacytynibem zapadalność na półpaśca wydaje się być większa: u pacjentów, u których ALC (bezwzględna liczba limfocytów) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³; u pacjentów z wieloletnim przebiegiem RZS, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD) i u pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę.

- Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Istnieje prawdopodobieństwo, że tofacytynib negatywnie wpływa na mechanizmy układu odpornościowego, które chronią przed rozwojem nowotworów złośliwych. W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki występowania nowotworów złośliwych, między innymi raka płuca, raka piersi, czerniaka, raka prostaty i raka trzustki. Wpływ tofacytynibu na rozwój i przebieg choroby nowotworowej jest nieznan.

- Zatorowość płucna

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki zatorowości płucnej. Stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zatorowości płucnej. Dodatkowe czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę określając ryzyko zatorowości płucnej u pacjenta to: podeszły wiek, otyłość, palenie tytoniu oraz unieruchomienie.

- Śródmiąższowa choroba płuc

Zachowanie ostrożności zaleca się u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc w wywiadzie, ponieważ mogą być oni bardziej podatni na zakażenia. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z RZS (reumatoidalnym zapaleniem stawów) leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (niektóre zakończone zgonem), jednak rola hamowania aktywności kinaz janusowych (JAK) w zgłoszonych przypadkach nie jest znana.

- Perforacje żołądka i jelit

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania perforacji żołądka i jelit, jednak rola hamowania JAK nie jest w nich znana. U pacjentów, którzy mogą należeć do grupy zwiększonego ryzyka perforacji żołądka i jelit należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tofacytynibu (np. u pacjentów z zapaleniem uchyłków w wywiadzie, pacjentów stosujących jednocześnie kortykosteroidy i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne).

- Ryzyko sercowo-naczyniowe

Pacjenci z RZS i ŁZS znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów leczonych tofacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

- Enzymy wątrobowe

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania u niektórych pacjentów większej aktywności enzymów wątrobowych. Należy zachować ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia tofacytynibem pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowej, szczególnie podczas skojarzonego leczenia potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak MTX.

- Nadwrażliwość

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki nadwrażliwości związanej z podaniem tofacytynibu. Reakcje alergiczne obejmowały obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę; występowały ciężkie reakcje. Jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek ciężka reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać podawanie tofacytynibu.

- Parametry laboratoryjne

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania limfopenii, neutropenii w porównaniu z placebo, a także związane było ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. Leczenie tofacytynibem było związane również z występowaniem zwiększonych parametrów lipidowych, takich jak całkowity cholesterol, lipoproteiny o małej gęstości (LDL) i lipoproteiny o dużej gęstości (HDL).

- Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu u wszystkich pacjentów wykonać wszystkie obowiązujące szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Zaleca się, aby nie podawać żywych szczepionek jednocześnie z tofacytynibem. Profilaktyczne podanie szczepionki przeciw półpaścowi należy rozważyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Działania niepożądane

Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z aktywnym ŁZS leczonych tofacytynibem pokrywał się z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z RZS.

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

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

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych z udziałem pacjentów z RZS i ŁZS oraz WZJG (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz 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 nieznana. Szczegóły dla zdarzeń występujących często oraz niezbyt często zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 28. Działania niepożądane i klasyfikacja układów i narządów na podstawie ChPL Xeljanz na podstawie badań klinicznych w populacji pacjentów z ŁZS, RZS i WZJG.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc Grypa Półpasiec Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok Zapalenie oskrzeli Zapalenie jamy nosowo-gardłowej Zapalenie gardła	Gruźlica Zapalenie uchyłków Odmiedniczkowe zapalenie nerek Zapalenie tkanki łącznej Opryszczka zwykła Wirusowe zapalenie żołądka i jelit Zakażenie wirusowe
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	Nieczerniakowe nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Leukopenia Limfopenia Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Dyslipidemia Hiperlipidemia Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	-	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki 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 wyn ki prób wątrobowych Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy 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 Nadwyrężenie mięśni

WHO

Wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania tofacytynibu (Xeljanz) na Uppsala Monitoring Centre.

Analitycy Agencji dodatkowo przeszukali bazę VigiAccess. Przy pomocy wyszukiwarki odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Xeljanz. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (24 257 przypadków), w tym najczęściej raportowano: nieskuteczność leku (8 175 przypadków), pogorszenie stanu (3 552 przypadków) i ból (3 526 przypadków);
- infekcje i infestacje (13 454 przypadków), w tym najczęściej raportowano: zapalenie nosogardła (1 994 przypadków), reaktywację wirusa herpes zoster (1 458 przypadków) i zapalenie płuc (1 390 przypadków);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (10 484 przypadków), w tym najczęściej raportowano: ból stawów, ból kończyn i obrzęk stawów (kolejno: 3 651, 2 204, 1 848 przypadków).

FDA

Na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) wnioskodawca odnalazł informację dotyczącą zwiększonego ryzyka powstania zatorowości płucnej oraz śmiertelności ogólnej u pacjentów chorych na RZS, stosujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę. FDA nie zatwierdziła dawki 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów z RZS. Dawka ta jest zatwierdzona wyłącznie u pacjentów z WZJG.

Analitycy Agencji nie odnaleźli więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz oraz substancji czynnej tofacytynib na stronie FDA.

Baza ADRR

Analitycy Agencji przeszukali dodatkowo bazę ADRR. Odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Xeljanz (tofacytynib). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (6 339 przypadków);

- infekcje i infestacje (5 277 przypadków);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (4 114 przypadków).

URPL

Na stronie URPL wnioskodawca odnalazł informację na temat zwiększonego ryzyka zatorowości płucnej i śmiertelności całkowitej na podstawie aktualnie trwającego badania z udziałem dorosłych pacjentów (>50 r.ż.) z RZS i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowym. Pacjenci otrzymywali tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Częstość występowania zatorowości płucnej była 5 razy większa u pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż u chorych leczonych inhibitorem TNF oraz 3 razy większa niż w innych badaniach z zastosowaniem tofacytynibu.

Tofacytynib jest niewskazany u osób cierpiących na niewydolność serca, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia, nowotwory złośliwe, stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne oraz hormonalną terapię zastępczą i po dużych zabiegach chirurgicznych.

Analitycy Agencji nie odnaleźli więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz oraz substancji czynnej tofacytynib na stronie URPL.

EMA

Wnioskodawca przeszukał europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - EudraVigilance, w której do maja 2019 roku odnotowano 19 przypadków zatorowości płucnej oraz 45 zgonów ze wszystkich przyczyn na 3 774 pacjentolat w grupie pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Zgodnie z danymi do czerwca 2019 roku odnotowano ogółem 12 777 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Xeljanz.

Ponadto analitycy Agencji na stronie EMA odnaleźli informację o sygnale dotyczącym obrzęku naczynioruchowego związanego z zastosowaniem tofacytynibu. Komitet PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) biorąc pod uwagę dane z EudraVigilance i dane przedłożone przez podmiot odpowiedzialny jest zgodny, że należy zaktualizować Charakterystykę Produktu Leczniczego Xeljanz o nowy sygnał o zdarzeniu niepożądanym.

DrugLib

Wnioskodawca odnalazł informacje na stronie DrugLib dotyczące bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu. Pacjenci przyjmujący produkt Xeljanz są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub śmierci. Większość pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia, przyjmowała jednocześnie leki immunosupresyjne takie jak metotreksat lub kortykosteroidy.

Zgłoszone infekcje obejmują gruźlicę, inwazyjne zakażenia grzybicze, w tym kryptokokozę i pneumocystozę, zakażenia bakteryjne, wirusowe i inne spowodowane patogenami oportunistycznymi.

Dodatkowo u pacjentów przyjmujących Xeljanz zaobserwowano występowanie chłoniaka i innych nowotworów, a także zwiększoną częstość występowania powiązanych z wirusem Epstein Barr zaburzeń limfoproliferacyjnych po przeszczepieniu nerki, u pacjentów przyjmujących równolegle leki immunosupresyjne.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza badań pierwotnych dotyczących skuteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych tofacytynibu wnioskodawca odnalazł dwa randomizowane badania kliniczne – OPAL Broaden i OPAL Beyond dotyczące skuteczności eksperymentalnej i badanie OPAL Balance, stanowiące kontynuację badań OPAL Broaden i OPAL Beyond. Badanie OPAL Broaden było jedynym badaniem zestawiającym tofacytynib z aktywnym komparatorem (adalimumabem), jednak badanie nie było zaprojektowane i nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby porównać skuteczność tofacytynibu z adalimumabem (superiority lub non-inferiority). Przyjęty w badaniu OPAL Broaden aktywny komparator (adalimumab) odpowiada głównemu komparatorowi obranemu w przedłożonych analizach HTA. Wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednie tofacytynibu z adalimumabem, które nie wskazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami, jednak mając na uwadze ograniczenia metodologiczne badania OPAL Broaden, wyniki te należy interpretować ostrożnie.

W obu badaniach tofacytynibu (OPAL Balance, OPAL Broaden) komparatorem było placebo. Metaanaliza wyników z tych badań posłużyła do przeprowadzenia porównania pośredniego z obranymi komparatorami

(adalimumabem, certrolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksimabem i sekukinumabem) przez wspólny komparator (placebo).

Porównanie pośrednie tofacytynibu i komparatorów przez placebo wykonano jedynie dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach OPAL Broaden i OPAL Beyond (odpowiedź na leczenie wg ACR20 oraz zmiana wyniku HAQ-DI). Tofacytynib w dawce 5 mg okazał się istotnie statystycznie gorszy niż etanercept, golimumab i infliksymab w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 (nie różnił się istotnie statystycznie od adalimumabu, certolizumabu pegol oraz sekukinumabu). W zakresie zmiany wyniku HAQ-DI tofacytynib okazał się istotnie statystycznie gorszy niż etanercept i infliksymab. Nie odnotowano różnic pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem, sekukinumabem w zakresie poprawy wyniku HAQ-DI; względem certolizumabu pegol i golimumabu nie przeprowadzono porównania.

Wnioskodawca odstąpił od wykonania porównania pośredniego dla drugorzędowych punktów końcowych, uzasadniając decyzję zidentyfikowanymi różnicami klinicznymi i metodologicznymi między badaniami. Zdaniem analityków Agencji, nie jest to uzasadnione, ponieważ w niektórych przypadkach byłoby możliwe przedstawienie wyników porównania pośredniego (np. porównanie odsetka pacjentów, u których obserwowano odpowiedź na leczenie PASI75 lub ocena aktywności choroby w skali DAS 28-CRP). Dodatkowo, warto zauważyć, że istnieją publikacje z badań wtórnych, w których dokonano porównania pośredniego tofacytynibu z aktywnymi komparatorami w zakresie parametrów skuteczności takich jak: ACR20, PASI75, zmiany HAQ-DI, zmiany w skali DSS, zmiany w skali LEI.

Analiza badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa

W zakresie bezpieczeństwa w porównaniu bezpośrednim adalimumabu i tofacytynibu żaden z punktów końcowych nie osiągnął istotności statystycznej. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w czasie obserwacji 12-miesięcznej w grupie tofacytynibu 5 mg należały zapalenie nosogardła (7,5%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (9,3%), a w przypadku ramienia adalimumabu zapalenie nosogardła (10,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,5%) oraz zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej (7,5%).

Wykonane przez wnioskodawcę porównanie pośrednie przez placebo tofacytynibu oraz komparatorów nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie dowolnych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynie w przypadku uwzględnienia danych dla sekukinumabu za dłuższego okresu obserwacji wynik porównania pośredniego wskazał na IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii tofacytynibem w porównaniu z sekukinumabem.

Wnioskodawca wykonał również porównanie pośrednie przez adalimumab w zakresie ww. zdarzeń niepożądanych. Porównanie pośrednie przez adalimumab w zakresie dowolnych zdarzeń niepożądanych wykazało IS mniejsze ryzyko wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu do infliksymabu. Wynik takiego porównania dla etanerceptu nie osiągnął istotności statystycznej. Porównanie pośrednie przez adalimumab w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazało istotnych statystycznie różnic między tofacytynibem i infliksimabem.

Wnioskodawca w ramach długoterminowej analizy bezpieczeństwa przedłożył wyniki badania OPAL Balance, które stanowi kontynuację badań OPAL Broaden i OPAL Beyond. Zgodnie z wynikami badania OPAL Balance do 36 miesięcy w badaniu raportowano wystąpienie 2189 zdarzeń niepożądanych u 546 pacjentów (79,6%), 95 pacjentów (13,8%) miało ciężkie zdarzenia niepożądane, a 59 pacjentów (8,6%) przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane.

Komunikaty bezpieczeństwa

Należy zwrócić uwagę na liczne komunikaty bezpieczeństwa znajdujące się na stronach polskiej i zagranicznych organizacji zajmujących się rejestracją leków. Na stronie EMA, FDA oraz URPL odnaleziono informację o zwiększonym ryzyku występowania zatorowości płucnej u pacjentów z RZS stosujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy dziennie. FDA nie zatwierdziła dawki 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów z RZS. Dawka ta jest zatwierdzona wyłącznie u pacjentów z WZJG. Zgodnie z informacjami ze strony URPL częstość występowania zatorowości płucnej była 5 razy większa u pacjentów z RZS przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż u chorych leczonych inhibitorem TNF oraz 3 razy większa niż w innych badaniach z zastosowaniem tofacytynibu. Tofacytynib jest niewskazany u osób cierpiących na niewydolność serca, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia, nowotwory złośliwe, stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne oraz hormonalną terapię zastępczą i po dużych zabiegach chirurgicznych. Dodatkowo na stronie EMA odnaleziono komunikat, w którym wskazano, że stosowanie tofacytynibu jest związane z większym ryzykiem wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Ponadto zgodnie z informacjami z ChPL Xeljanz pacjenci przyjmujący tofacytynib są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń oportunistycznych, a także występowania nieczerniakowego raka skóry oraz nowotworów złośliwych w przypadku pacjentów, u których występował nowotwór złośliwy w przeszłości.

Analiza badań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu względem aktywnych komparatorów

Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych opisał badanie Gladman 2018c, będące metaanalizą sieciową porównującą tofacytynib z lekami biologicznymi przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (bDMARDs) u pacjentów, u których wcześniej nie stosowano inhibitorów TNF. Autorzy analizy nie przedstawili z jakiego okresu obserwacji uwzględniali wyniki w ramach porównania pośredniego. W publikacji wspomniano jedynie o tym, że we włączonych badaniach okres kontrolowany placebo wynosił 12-24 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Analitycy Agencji zaobserwowali niespójność – wnioskodawca w opisie kryteriów wykluczenia opracowań wtórnych podał, że wykluczy doniesienia dostępne wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych, tymczasem praca Gladman 2018c jest abstraktem konferencyjnym, a jej wyniki zostały włączone do przeglądu opracowań wtórnych. Wyniki porównania pośredniego tofacytynibu z aktywnymi komparatorami w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 oraz zmiany w skali HAQ-DI pochodzące z publikacji Gladman 2018c przedstawiono w tabeli poniżej. Tofacytynib okazał się IS gorszy niż etanercept, golimumab (w obu dawkach), infliksymab i sekukinumab 150 mg w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie wg ACR20, natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem i certolizumabem pegol w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy tofacytynibem a komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali HAQ-DI. Autorzy publikacji Gladman 2018c podają, że nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany w skali DSS oraz zmiany w skali LEI pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem oraz iksekizumabem.

Tabela 29. Skuteczność aktywnych komparatorów względem tofacytynibu w zakresie odpowiedzi na leczenie ACR20 oraz zmiany HAQ-DI – dane z publikacji Gladman 2018c

Komparator	Odpowiedź na leczenie wg ACR20, komparator vs TOF OR (95% CI)	Zmiana w skali HAQ-DI, komparator vs TOF MD (95% CI)
adalimumab (ADA)	1,4 (0,8; 2,2)	-0,1 (-0,2; 0,1)
certolizumab pegol (CER)	1,6 (0,8; 3,2)	brak danych
etanercept (ETA)	3,7 (1,7; 8,1)	-0,9 (-1,3; -0,6)
golimumab (GOL) 50 mg	4,0 (1,7; 10,4)	-0,1 (-0,2; 0,1)
golimumab (GOL)100 mg	3,2 (1,4; 8,4)	-0,2 (-0,3; 0,02)
Iksekizumab (IXE)	1,4 (0,7; 2,7)	-0,1 (-0,2; 0,1)
infliksymab (IFX)	3,6 (1,7; 7,5)	brak danych
sekukinumab (SCK) 150 mg	2,5 (1,2; 4,9)	-0,01 (-0,2; 0,2)
sekukinumab (SCK) 300 mg	2,2 (1,0; 5,3)	-0,1 (-0,3; 0,2)

Dodatkowo, w ramach aktualizacji wyszukiwania publikacji, analitycy Agencji odnaleźli wtórne badanie Lu 2019, będące metaanalizą sieciową porównującą skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD) w leczeniu aktywnej postaci ŁZS, po 12-16 tygodniach od rozpoczęcia terapii (indukcyjna faza terapii). Poniżej odniesiono się jedynie do wyników uzyskanych dla ocenianego leku, substancji czynnych dostępnych w ramach programu lekowego B.35 (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab), jak również dla leku podlegającego aktualnie ocenie Agencji w ramach tego samego programu lekowego - iksekizumabu.

W całkowitej ocenianej populacji (overall), uwzględniającej pacjentów leczonych wcześniej i nieleczonych biologicznymi DMARD, tofacytynib okazał się istotnie statystycznie gorszy niż infliksymab, golimumab, etanercept, adalimumab, sekukinumab w dawce 300 mg w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy tofacytynibem a certolizumabem pegol, sekukinumabem w dawce 150mg oraz iksekizumabem.

W populacji pacjentów niestosujących wcześniej leczenia biologicznego (biologic naive) wyniki były zbieżne, poza tym, że tofacytynib okazał się IS gorszy również od sekukinumabu w dawce 150 mg. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie jedynie pomiędzy tofacytynibem a certolizumabem pegol oraz iksekizumabem.

Rankingowanie ocenianych technologii za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA) wskazało, że tofacytynib jest najmniej skuteczną w odniesieniu do ACR20 substancją spośród wszystkich aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.35, jak również mniej skuteczną od iksekizumabu. Ranking pod względem zmiany w skali ACR20 w populacji całkowitej (overall) przedstawia się następująco (od najwyższej do najniższej skuteczności): infliksymab, golimumab, etanercept, adalimumab,

sekukinumab 300 mg, sekukinumab 150 mg, certolizumab pegol, iksekizumab 80 mg co 2 tyg., iksekizumab 80 mg co 4 tyg., tofacytynib, placebo.

Tabela 30. Skuteczność aktywnych komparatorów względem tofacytynibu w zakresie odpowiedzi na leczenie ACR20 – dane z publikacji Lu 2019

Komparator	Komparator vs tofacytynib OR (95% CI)	
	Populacja „overall”	Populacja „biologic naive”
adalimumab (ADA)	2,43 (1,36; 4,34)	2,68 (1,35; 5,29)
certolizumab pegol (CER)	1,38 (0,78; 2,45)	1,70 (0,84; 3,43)
etanercept (ETA)	3,35 (1,67; 6,70)	3,70 (1,70; 8,06)
golimumab (GOL)	3,80 (2,36; 6,24)	4,20 (2,29; 7,71)
Iksekizumab (IXE)	1,20 (0,71; 2,03)	1,28 (0,61; 2,70)
infl ksymb (IFX)	4,71 (2,34; 9,48)	5,20 (2,38; 11,38)
sekukinumab (SCK) 150 mg	1,47 (0,99; 2,21)	1,77 (1,02; 3,07)
sekukinumab (SCK) 300 mg	1,80 (1,17; 2,76)	2,01 (1,12; 3,60)

Poniżej w tabeli przedstawiono skuteczność tofacytynibu w porównaniu do wszystkich komparatorów w zakresie PASI75 oszacowaną w ramach metaanalizy sieciowej Lu 2019. W całkowitej populacji („overall”) tofacytynib okazał się istotnie statystycznie gorszy od większości komparatorów: infliksymabu, adalimumabu, iksekizumabu, sekukinumabu (w obu dawkach), golimumabu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a etanerceptem oraz certolizumabem pegol w zakresie parametru PASI75. W populacji pacjentów niestosujących wcześniej biologicznych DMARDs wyniki były zbieżne, poza tym, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a sekukinumabem w obu dawkach.

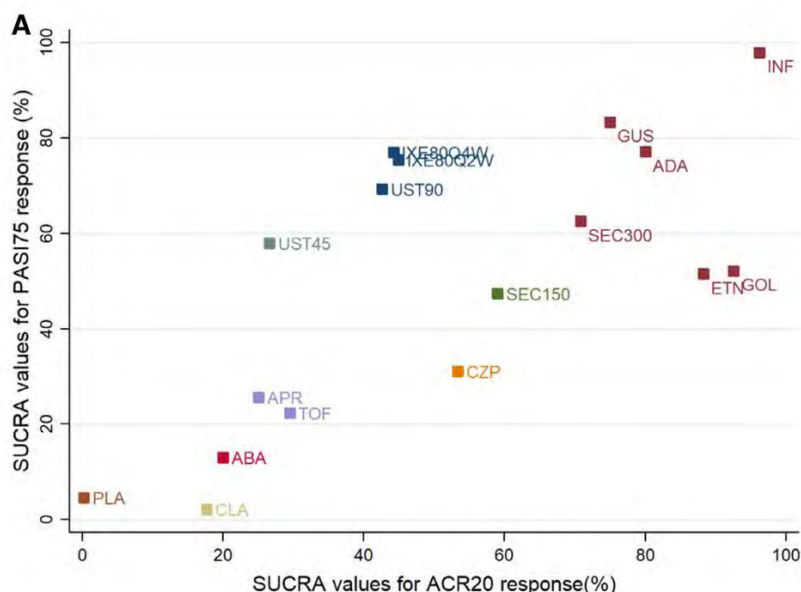
Ranking pod względem zmiany w skali PASI75 w populacji całkowitej (overall) przedstawia się następująco (od najwyższej do najniższej skuteczności): infliksymb, adalimumab, iksekizumab 80 mg co 4 tyg., iksekizumab 80 mg co 2 tyg., sekukinumab 300 mg, golimumab, etanercept, sekukinumab 150 mg, tofacytynib, placebo. Należy podkreślić, że skala PASI odnosi się do nasilenia łuszczycowych zmian skórnych, a nie łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 31. Skuteczność aktywnych komparatorów względem tofacytynibu w zakresie odpowiedzi objawów łuszczycy na leczenie wg PASI75 – dane z publikacji Lu 2019

Komparator	Komparator vs tofacytynib OR (95% CI)	
	Populacja „overall”	Populacja „biologic naive”
adalimumab (ADA)	5,88 (1,51; 22,92)	4,71 (1,13; 19,59)
certolizumab pegol (CER)	1,51 (0,63; 3,58)	brak danych
etanercept (ETA)	2,71 (0,63; 11,58)	2,19 (0,48; 10,04)
golimumab (GOL)	2,99 (1,40; 6,35)	2,39 (1,04; 5,50)
Iksekizumab (IXE)	5,32 (2,23; 12,68)	6,86 (1,96; 23,96)
infl ksymb (IFX)	20,51 (4,97; 84,66)	16,65 (3,76; 73,63)
sekukinumab (SCK) 150 mg	2,78 (1,47; 5,24)	1,16 (0,32; 4,29)
sekukinumab (SCK) 300 mg	3,69 (1,86; 7,35)	1,61 (0,42; 6,20)

Na wykresie poniżej przedstawiono skuteczność tofacytynibu w porównaniu do aktywnych komparatorów ujętych w publikacji Lu 2019. Umieszczenie tofacytynibu najbliżej punktu początkowego obu skal wskazuje na niską skuteczność w porównaniu z pozostałymi aktywnymi komparatorami.

Rysunek 1. Skuteczność aktywnych komparatorów i tofacytynibu w zakresie ACR20 oraz PASI75 - SUCRA (źródło: publikacja Lu 2019)



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania profilu bezpieczeństwa tofacytynibu w wszystkich aktywnych komparatorami przeprowadzonego w ramach publikacji Lu 2019. Różnicę istotną statystycznie (na niekorzyść tofacytynibu) odnotowano jedynie w porównaniu z adalimumabem w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano różnic pomiędzy tofacytynibem a pozostałymi aktywnymi komparatorami w zakresie zdarzeń niepożądanych, ani pomiędzy tofacytynibem a żadnym aktywnym komparatorem w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanego jako częstość zdarzeń niepożądanych określono następującą hierarchię (w kolejności od najbezpieczniejszej do najmniej bezpiecznej terapii): adalimumab, placebo, sekukinumab 300 mg, sekukinumab 150 mg, certolizumab pegol, infliksymab, golimumab, tofacytynib, iksekizumab 80 mg co 4 tyg., iksekizumab 80 mg co 2 tyg.

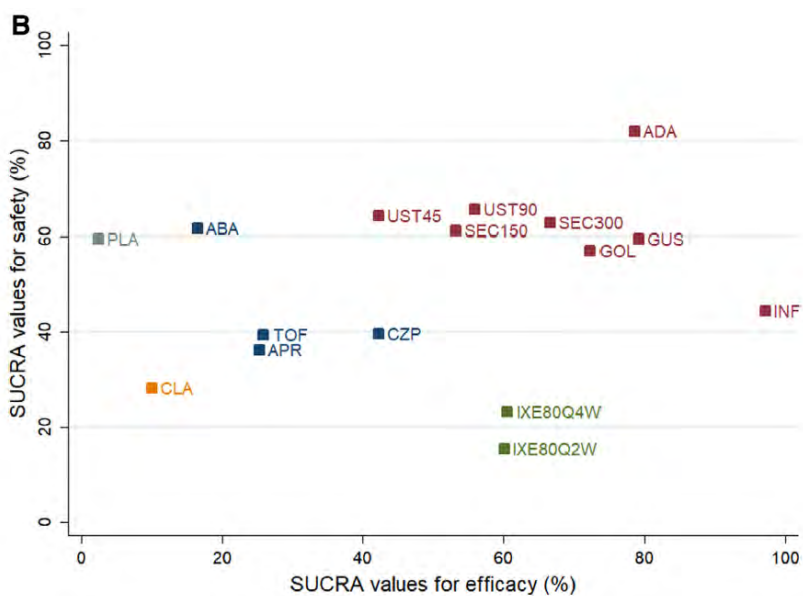
Ranking w odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanego jako częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawia się następująco (w kolejności od najbezpieczniejszej do najmniej bezpiecznej terapii): golimumab, adalimumab, sekukinumab 150 mg, sekukinumab 300 mg, etanercept, tofacytynib, placebo, infliksymab, iksekizumab 80 mg co 4 tyg., certolizumab pegol, iksekizumab 80 mg co 2 tyg.

Tabela 32. Bezpieczeństwo aktywnych komparatorów i tofacytynibu w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych – dane publikacji Lu 2019

Komparator	Komparator vs tofacytynib OR (95% CI)	
	Zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane
adalimumab (ADA)	0,20 (0,08; 0,52)	0,73 (0,14; 3,88)
certolizumab pegol (CER)	0,77 (0,45; 1,33)	1,91 (0,38; 9,48)
etanercept (ETA)	brak danych	0,90 (0,14; 5,64)
golimumab (GOL)	0,92 (0,60; 1,40)	0,61 (0,14; 2,70)
iksekizumab (IXE)	0,89 (0,54; 1,46)	0,58 (0,11; 3,15)
infl ksymb (IFX)	0,78 (0,45; 1,37)	1,45 (0,29; 7,24)
sekukinumab (SCK) 150 mg	0,76 (0,52; 1,10)	0,85 (0,21; 3,37)
sekukinumab (SCK) 300 mg	0,72 (0,48; 1,07)	0,89 (0,21; 3,80)

Na wykresie poniżej przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu w porównaniu do wszystkich aktywnych komparatorów ujętych w publikacji Lu 2019. Umieszczenie tofacytynibu blisko punktu początkowego obu skal wskazuje na niski stosunek skuteczności do bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu z pozostałymi aktywnymi komparatorami.

Rysunek 2. Skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu w porównaniu do aktywnych komparatorów – SUCRA (źródło: publikacja Lu 2019)



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

Ocena zasadności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib, TOF) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD, ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs) w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną terapię TOF porównano ze stosowaniem leków refundowanych obecnie w ramach programu lekowego leczenia ŁZS, tj. z:

- adalimumabem (ADA),
- certolizumabem pegol (CER),
- etanerceptem (ETA),
- golimumabem (GOL),
- infliksymabem (IFX) i
- sekukinumabem (SCK).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Z uwagi na finansowanie analizowanych leków w ramach programu lekowego i brak współpłacenia pacjentów za leczenie wyniki analizy z obu perspektyw uznano za tożsame.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy (78 tygodni) równy maksymalnemu okresowi leczenia w ramach programu lekowego leczenia ŁZS przy pierwszym podawaniu leku.

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy zaimplementowanego w arkuszu MS-Excel, w którym zliczano odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane zdarzenia oraz koszty.

W modelu zaimplementowano tygodniowe cykle i uwzględniono trzy stany zdrowia:

- odpowiedź na leczenie,
- brak odpowiedzi na leczenie,
- zgon.

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów oraz parametry kliniczne:

- koszty substancji czynnych (dawkowanie określono na podstawie ChPL odpowiednich produktów leczniczych oraz programu lekowego dla leczenia ŁZS),
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,

- koszty monitorowania leczenia w programie lekowym,
- charakterystyka początkowa pacjentów (średni wiek i masa ciała pacjentów, odsetek mężczyzn w populacji, udział pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg i 300 mg w ogólnej liczbie pacjentów przyjmujących sekukinumab),
- odsetki odpowiedzi na leczenie,
- ryzyko zgonu i względne ryzyko zgonu związane z ŁZS.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka chorych

W celu estymacji średniej dawki infliksymabu podawanego w leczeniu ŁZS w dawce 5 mg/kg m.c. średnią masę ciała pacjentów oszacowano na podstawie charakterystyk początkowych pacjentów z badań klinicznych włączonych do analizy wnioskodawcy na 85,0 kg. W celu estymacji ryzyka zgonu, na podstawie charakterystyk początkowych pacjentów z badań klinicznych włączonych do analizy oszacowano również odsetek mężczyzn w populacji pacjentów z ŁZS (49,75%) oraz średni wiek pacjentów z ŁZS (48 lat). Wartości powyższych parametrów testowano w ramach analizy wrażliwości.

Z uwagi na odmienne stosowanie SCK u pacjentów z ŁZS i jednocześnie objawami łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitory TNF (pojedyncza dawka wynosi 300 mg) oraz u pozostałych pacjentów (150 mg) oszacowano jaki odsetek pacjentów będzie przyjmował wyższą dawkę leku. Ze względu na osobny program leczenia łuszczycy plackowatej, pacjentów z łuszczycą plackowatą nie uwzględniono w analizie

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wartości parametrów.

Tabela 33. Odpowiedź na leczenie, wariant podstawowy – źródło AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość [%]

Śmiertelność

Prawdopodobieństwo zgonów w modelu wyznaczono w oparciu o dane z polskich tablic trwania życia dla populacji ogólnej (GUS 2017). Rozważono również korektę o ryzyko zgonu w populacji pacjentów z ŁZS, jednak analiza danych z długotrwałego badania Ogdie 2014 prowadzonego wśród 8 706 brytyjskich pacjentów z ŁZS nie wykazała zwiększonego ryzyka zgonu u pacjentów z ŁZS w porównaniu z grupą kontrolną. W analizie podstawowej wnioskodawcy odstąpiono więc od korekty ryzyka zgonu pacjentów wynikającego z ŁZS. Korektę ryzyka zgonu testowano w ramach analizy wrażliwości.

Dane kosztowe

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- zakup leków,
- podanie leków,
- kwalifikacja do programu lekowego,
- monitorowanie leczenia w programie lekowym.

W analizie nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych ani kosztów terapii metotreksatem (MTX) lub innymi konwencjonalnymi syntetycznymi DMARDs, ponieważ uznano je za nieróżnicujące argumentując to tym, że leki te mogą być stosowane ze wszystkimi lekami dostępnymi w programie lekowym.

Koszty tofacytynibu (Xeljanz)

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--

Koszty technologii opcjonalnych

Koszty komparatorów oszacowano na podstawie cen leków publikowanych w Obwieszczeniu MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. oraz komunikatów DGL za luty 2019 r. publikowanych przez NFZ. W analizie przyjmowano minimalne oszacowania kosztów leków (na podstawie Obwieszczenia MZ lub danych sprzedażowych DGL).

Żużycie leków szacowano w oparciu o schemat podawania leków opisany w ChPL i programie lekowym leczenia ŁZS (uwzględniono stosowanie dawek nasycających zgodne z programem). Koszty leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy w przeliczeniu jedną dawkę leku na podstawie danych z Obwieszczenia MZ i danych DGL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Koszty leków uwzględnionych w analizie w przeliczeniu na pojedynczą dawkę – źródło AE wnioskodawcy

Substancja czynna	Dawka [mg]	Koszt jednej dawki wg danych wnioskodawcy/Obwieszczenia MZ [zł]	Koszt jednej dawki wg danych DGL [zł]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

Tabela 39. Ceny progowe preparatu Xeljanz dla scenariusza podstawowego – źródło AE wnioskodawcy

Porównanie	Cena progowa zbytu netto [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z wynikami AKL, które nie dowodzą wyższości leku Xeljanz nad refundowanymi terapiami, w tym nad adalimumabem, który stanowił komparator tofacytynibu w randomizowanym badaniu klinicznym, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Oszacowanie ceny progowej zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji w rozdz. 5.4 AWA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości dla sześciu scenariuszy (z czego dwa zawarte są w aneksie do analizy wnioskodawcy). W ramach scenariusza A i B testowano skrajne wartości niepewnych parametrów analizy: masy ciała pacjentów, odsetka mężczyzn, wieku, ryzyka względnego zgonu [REDACTED]. W scenariuszu A wartości parametrów dobrano tak, aby wpływały na poprawę opłacalności kosztowej tofacytynibu, a w scenariuszu B tak, aby wpływały na pogorszenie opłacalności kosztowej tofacytynibu. [REDACTED]

Dokładny opis założeń przyjętych w analizie scenariuszowej znajduje się w rozdz. 2.6 na str. 31 analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz w aneksie do analizy w rozdz. 3 na str. 6. Wpływ testowanych scenariuszy na wydatki inkrementalne został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 40. Scenariuszowa analiza wrażliwości AE – źródło AE wnioskodawcy

Wariant analizy wrażliwości				
TOF vs ADA				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz A				
Scenariusz B				
Scenariusz C				
Scenariusz D				
TOF vs CER				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz A				
Scenariusz B				
Scenariusz C				
Scenariusz D				
TOF vs ETA				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz A				
Scenariusz B				
Scenariusz C				
Scenariusz D				
TOF vs GOL				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz A				
Scenariusz B				
Scenariusz C				
Scenariusz D				
TOF vs IFX				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz A				
Scenariusz B				
Scenariusz C				
Scenariusz D				
TOF vs SCK				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz A				
Scenariusz B				
Scenariusz C				
Scenariusz D				
Scenariusz E				
Scenariusz F				
TOF vs aktualna praktyka (komparator uśredniony)				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz A				
Scenariusz B				

Wariant analizy wrażliwości				
Scenariusz C				
Scenariusz D				
Scenariusz E				
Scenariusz F				
TOF vs nowsze leki (komparator uśredniony)*				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz A				
Scenariusz B				
Scenariusz C				
Scenariusz D				
Scenariusz E				
Scenariusz F				

[Redacted content]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja uwzględniona w analizie obejmuje dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwrheumatycznym modyfikującym przebieg choroby.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Komparatory stanowiły leki stosowane obecnie w programie leczenia agresywnego ŁZS. W związku z tym, że aktualnie w procedurze refundacyjnej w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia ŁZS, oceniany jest iksekizumab, należący do grupy biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby, zdaniem analityków Agencji zasadnym wydaje się uwzględnienie go w analizie jako komparatora dodatkowego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Jako technikę analityczną wybrano CMA, co argumentowano brakiem udowodnionych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy wnioskowaną technologią i większością przyjętych komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy. Wyniki porównania skuteczności tofacytynibu przedstawione w analizie klinicznej wskazują, że skuteczność tofacytynibu może być niższa w porównaniu z etanerceptem, golimumabem i infliksymabem. W związku z tym zdaniem analityków Agencji w odniesieniu do powyższych komparatorów zasadne byłoby przeprowadzenie również analizy użyteczności kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną. Z uwagi na finansowanie analizowanych leków w ramach programu lekowego i brak współpłacenia pacjentów za leczenie wyniki analizy z obu perspektyw uznano za tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 18-miesięczny horyzont równy maksymalnemu okresowi leczenia danym lekiem w ramach pierwszego podania leku w programie lekowym leczenia ŁZS.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, oszacowano jedynie koszty.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości oraz jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości w formie wykresów tornado.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

- Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów. Zakładając wykazany w ramach analizy klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a adalimumabem, certolizumabem i sekukinumabem, wybraną przez wnioskodawcę technikę analityczną należy uznać za uzasadnioną w przypadku ww. komparatorów. Jednocześnie należy wskazać, że wyniki porównania skuteczności tofacytynibu przedstawione w analizie klinicznej wskazują, że skuteczność tofacytynibu może być niższa w porównaniu z etanerceptem, golimumabem i infliksymabem. W związku z tym w odniesieniu do powyższych komparatorów zasadne byłoby przeprowadzenie również analizy użyteczności kosztów.
- W modelu wnioskodawcy założono taką samą skuteczność stosowania tofacytynibu oraz technologii alternatywnych, co zostało zweryfikowane przez analityków Agencji. Jednakże w opinii Agencji analiza minimalizacji kosztów powinna zawierać jedynie dane kosztowe i być możliwie jak najbardziej uproszczona. Zgodnie z powyższym analiza wnioskodawcy nie powinna uwzględniać odsetków odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka zgonu.
- Wybór 18-miesięcznego horyzontu czasowego, równego maksymalnemu okresowi leczenia danym lekiem w ramach programu lekowego leczenia ŁZS, w opinii analityków Agencji jest zasadny.
- W analizie wnioskodawcy przyjęto, że koszty związane ze stosowaniem metotreksatu są nieróżniące dla tofacytynibu i technologii opcjonalnych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej metotreksat rzeczywiście może być stosowany łącznie ze wszystkimi komparatorami, jednak nie dla wszystkich

analizowanych leków stosowanie terapii skojarzonej jest podyktowane zapisami ChPL. Brak uwzględnienia metotreksatu w analizie może się więc wiązać z zaniżeniem kosztów po stronie wnioskowanej interwencji względem technologii opcjonalnych, co do których nie ma jednoznacznych wyznań w zakresie skojarzenia z metotreksatem.

- W odniesieniu do kosztów uwzględnionych w modelu, należy wskazać, że wnioskodawca nalicza jedynie jednorazowy koszt podania w ramach programu lekowego leków stosowanych podskórnym, a koszty kolejnych podań, dokonywanych samodzielnie przez pacjentów przyjmuje jako zerowe. Z uwagi na drogę podania tofacytynibu pomija ten koszt zupełnie w przypadku wnioskowanej interwencji.

- Wnioskodawca jako komparator uwzględnił leki refundowane obecnie w ramach programu lekowego dla leczenia ŁZS. Zdaniem analityków Agencji zasadnym byłoby również uwzględnienie iksekizumabu (lek biologiczny modyfikujący przebieg choroby) w analizie jako komparatora dodatkowego, ponieważ lek ten jest aktualnie oceniany w procedurze refundacyjnej w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia ŁZS.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 57 analizy ekonomicznej):

- *Ograniczeniem analizy może być brak rzeczywistych danych pozwalających na odzwierciedlenie odsetka pacjentów leczonych w programie w kolejnych miesiącach terapii. Zastosowanie oszacowań na podstawie opinii eksperckich miało na celu zminimalizowanie tego ograniczenia.*
- [redacted]
- *Innym ograniczeniem może być również konstrukcja komparatora uśrednionego reprezentującego aktualną praktykę kliniczną w zakresie udziału poszczególnych leków w rynku, które powinny stanowić punkt odniesienia w analizie.*
- *Pewnym ograniczeniem analizy jest przyjęcie, iż podanie podskórne leku zawsze wykonywane jest w warunkach ambulatoryjnych, które charakteryzują się niższym kosztem od podania leków w warunkach szpitalnych. Analiza danych NFZ (NFZ II/2018) wskazuje bowiem, iż w pierwszym półroczu 2018 roku 248 pacjentom podawano lek w warunkach jednodniowej hospitalizacji, podczas gdy jedynie 73 pacjentów się kwalifikowało do takiego podania leku, ze względu na stosowanie infliksymabu, tj. terapii dożylniej.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ze względu na dynamiczne zmiany w rynku leków stosowanych w programie lekowym B.35, wyniki analizy wnioskodawcy nie odzwierciedlają sytuacji obecnej, w szczególności średnich cen komparatorów. Rozpatrywane w niniejszej AWA wersji analizy wnioskodawcy, zawierające uzupełnienie wymagań minimalnych zostały przedłożone Agencji 1 lipca 2019 r. Należy zauważyć, że na dzień 1 lipca 2019 r. dostępny był już komunikat DGL dot. wielkości refundacji za okres styczeń – marzec 2019 r., opublikowany 28 czerwca 2019 r., który nie został uwzględniony przez wnioskodawcę. Jak wskazano w piśmie przekazującym uzupełnienia, dane zawarte w analizach są aktualne na dzień 26 czerwca 2019 r. Uwzględnienie danych z wspomnianego komunikatu DGL spowodowałoby np. obniżenie rzeczywistego kosztu komparatora głównego – adalimumabu (13,04 zł/mg vs [redacted]). W niniejszej AWA w celu zaktualizowania wyników analizy wnioskodawcy przeprowadzono obliczenia własne, w których wykorzystano najbardziej aktualne dane (patrz rozdz. 5.3.4 AWA).

- Należy również zauważyć, że zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. ważne na dzień 1 lipca 2019 r. doszło do obniżenia urzędowej ceny zbytu dwóch prezentacji leku Enbrel (etanercept) oraz leku Remsima (infliksymab), co nie ma jednak wpływu na wyniki AE i AWB wnioskodawcy, gdyż koszty komparatorów zostały zaczerpnięte z danych DGL.
- Przy szacowaniu kosztów leków uwzględniono dane z komunikatów DGL do określenia niektórych udziałów, co może prowadzić do zaburzonych oszacowań niektórych kosztów, ponieważ leki uwzględnione w analizie stosowane są również w innych wskazaniach niż ŁZS. Brak jest jednak innych źródeł danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie tych kosztów.

- [REDACTED]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzanie zerowych wartości wejściowych, zrównywanie wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów oraz przyjmowanie skrajnych wartości dla ryzyka zgonu, aby upewnić się, że otrzymywane są intuicyjne wyniki. Zdaniem wnioskodawcy walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji, w związku z czym analitycy Agencji nie mogli zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Nie przeprowadzono analizy konwergencji ze względu na to, iż nie odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykorzystujących technikę minimalizacji kosztów dotyczących analizowanego problemu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wariant podstawowy – obliczenia na podstawie najbardziej aktualnych danych sprzedażowych DGL

Ze względu na dynamiczne zmiany w rynku leków stosowanych w programie lekowym B.35, wyniki analizy wnioskodawcy nie odzwierciedlają sytuacji obecnej, w szczególności średnich cen komparatorów. Uwzględnienie danych z aktualnego komunikatu DGL powoduje m.in. obniżenie rzeczywistego kosztu komparatora głównego – adalimumabu [REDACTED] (13,04 zł/mg vs [REDACTED]). W niniejszej AWA w celu zaktualizowania wyników analiz wnioskodawcy przeprowadzono obliczenia własne, w których wykorzystano kalkulator kosztowy udostępniony przez wnioskodawcę oraz najbardziej aktualne dane z Obwieszczenia MZ lipiec-sierpień 2019 r. oraz dane sprzedażowe NFZ z komunikatów DGL na marzec 2019 r.

Dodatkowo koszt stosowania leku Xeljanz porównano z kosztem stosowania leku Taltz (IXE, iksekizumab), który jest obecnie oceniany w ramach procedury refundacyjnej dla programu lekowego dotyczącego leczenia ŁZS.

[REDACTED]

[REDACTED]



Wariant alternatywny – obliczenia na podstawie alternatywnych danych kosztowych dla sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu

Krótki okres refundacji sekukinumabu oraz niedawne wprowadzenie odpowiedników dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w opinii analityków Agencji może wiązać się z niepewnością oszacowań kosztowych na podstawie danych sprzedażowych DGL. Dla leków tych sporządzono alternatywny wariant obliczeń Agencji, w którym wykorzystano kalkulator kosztowy udostępniony przez wnioskodawcę. Alternatywne dane kosztowe dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu odnaleziono w komunikacie DGL, dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r. (wykorzystano w tym przypadku dane za kwiecień 2019 r.; Komunikat DGL_średni koszt). Koszty sekukinumabu wyznaczono na podstawie alternatywnego źródła, tj. informacji o rozstrzygniętych przetargach ogłaszanych przez podmioty lecznicze (średnia CHB za opakowanie 3 761,98 zł; zgodnie z raportem Agencji OT.4320.13.2019 do zlecenia nr 149/2019 w BIP Agencji).

Tabela 43. Wyniki obliczeń Agencji – wariant alternatywny

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

Analiza progowa zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Genę progową zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oszacowano uwzględniając w obliczeniach jedynie:

- koszty stosowania leków na podstawie danych sprzedażowych NFZ z komunikatów DGL na marzec 2019 r., a w przypadku sekukinumabu na podstawie ceny hurtowej brutto produktu Cosentyx oszacowanej jako średnia ważona cena z przetargów przeprowadzonych w 3 szpitalach w latach 2018 – 2019;
- koszty podań;
- roczny horyzont czasowy.

Należy zaznaczyć, że dane kosztowe z komunikatu DGL (Komunikat DGL_średni koszt) przyjęte w ramach alternatywnego wariantu kosztowego Agencji uniemożliwiają wyznaczenie ceny progowej zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla wnioskowanej technologii. Przedstawiają one bowiem koszt poszczególnych substancji, a nie produktów leczniczych, tym samym brak jest możliwości porównania kosztów stosowania poszczególnych produktów leczniczych w ramach technologii opcjonalnych i wybrania leku o najniższym koszcie.

Założono stuprocentową kontynuację leczenia. Koszty podań przyjęto takie same jak w analizie wnioskodawcy. Na tej podstawie wyznaczono najtańsze refundowane produkty lecznicze w ramach każdego z komparatorów oddzielnie dla kosztów szacowanych na podstawie Obwieszczenia i oddzielnie dla kosztów szacowanych na podstawie DGL/przetargów – patrz tabela poniżej.

Tabela 44. Wyniki obliczeń Agencji – roczne koszty łączne stosowania tofacytynibu i najtańszych produktów leczniczych w ramach technologii opcjonalnych

Substancja czynna	Najtańszy produkt wg DGL	Koszt na podst. DGL/ danych wnioskodawcy z RSS	Najtańszy produkt wg Obwieszczenia	Koszt na podst. Obwieszczenia/ danych wnioskodawcy bez RSS
TOF	-		-	
ADA	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	12 587,95 zł	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp. - strzyk.	26 643,76 zł
CER	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	29 588,33 zł	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	61 374,72 zł
ETA	Benepali, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 wstrz.po 1 ml	16 457,01 zł	Benepali, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,51 ml	31 154,76 zł
GOL	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz	39 110,32 zł	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz	50 461,84 zł
IFX	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	16 380,95 zł	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	21 099,96 zł
SCK 150 lub 300**	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.	30 204,00 zł	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.	39 588,08 zł
IXE	nd.*		nd.*	

*lek nierefundowany

***uwzględniona cena leku na podstawie danych z 3 rozstrzygniętych przetargów na zakup tego leku przez świadczeniodawców (średnia cena brutto dla NFZ wyniosła 3 761,98 zł zgodnie z raportem Agencji OT.4320.13.2019 do zlecenia nr 149/2019 w BIP Agencji)

Zgodnie z wynikami przedstawionymi powyższej tabeli najtańszym produktem leczniczym uwzględnionym jako komparator w wariantcie cenowym przygotowanym na podstawie Obwieszczenia MZ był Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. (infliksymab). Dla porównania z tym produktem oszacowano zatem cenę progową zgodną z art. 13 ust. 3 w wariantcie analizy nieuwzględniającym RSS.

Najtańszym produktem leczniczym uwzględnionym jako komparator w wariantcie kosztowym przygotowanym na podstawie DGL był Imraldi, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki (adalimumab). Dla porównania z tym produktem oszacowano cenę progową zgodną z art. 13 ust. 3 w wariantcie analizy uwzględniającym RSS.

Tabela 45. Cena progowa zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji preparatu Xeljanz według obliczeń własnych Agencji

Parametr	interwencja	komparator
Wariant bez RSS - TOF vs Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. (IFX)		
Koszt leczenia [zł]		21 099,96
Koszt inkrementalny [zł]		
Proponowana CZN interwencji [zł]		
Cena progowa zbytu netto [zł]		
Wariant z RSS - TOF vs Imraldi, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki		
Koszt leczenia [zł]		12 587,95
Koszt inkrementalny [zł]		16 158,95
Proponowana CZN interwencji [zł]		
Cena progowa zbytu netto [zł]		

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Xeljanz stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs) w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną wykorzystując technikę minimalizacji kosztów (CMA). Zakładając wykazany w ramach analizy klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a adalimumabem, certolizumabem i sekukinumabem, wybraną przez wnioskodawcę technikę analityczną należy uznać za uzasadnioną. Wyniki porównania skuteczności tofacytynibu przedstawione w analizie klinicznej wskazują jednak, że skuteczność tofacytynibu może być niższa w porównaniu z etanerceptem, golimumabem i infliksymabem. W odniesieniu do powyższych komparatorów zasadne byłoby zatem przeprowadzenie również analizy użyteczności kosztów.

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się wieloma ograniczeniami. Poważnym ograniczeniem analizy jest brak rzeczywistych danych odzwierciedlających odsetki pacjentów leczonych w programie w kolejnych miesiącach terapii i oszacowanie tych odsetków na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Ponadto, w opinii Agencji, analiza minimalizacji kosztów powinna zawierać jedynie dane kosztowe i być maksymalnie uproszczona. Zgodnie z takim podejściem analiza wnioskodawcy nie powinna więc uwzględniać odsetków odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka zgonu.

W związku z dynamicznymi zmianami w rynku leków stosowanych w programie lekowym B.35, wyniki analizy wnioskodawcy nie odzwierciedlają sytuacji obecnej, w szczególności średnich cen komparatorów, co również stanowi ograniczenie analizy. Z tego powodu analitycy Agencji zaktualizowali wyniki analizy w ramach obliczeń własnych.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że koszty związane ze stosowaniem metotreksatu są nieróżniące dla tofacytynibu i technologii opcjonalnych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej metotreksat rzeczywiście może być stosowany łącznie ze wszystkimi komparatorami, jednak nie dla wszystkich analizowanych leków stosowanie terapii skojarzonej jest podyktowane zapisami ChPL. Brak uwzględnienia metotreksatu w analizie może się więc wiązać z zaniżeniem kosztów po stronie interwencji względem technologii opcjonalnych, co do których nie ma jednoznacznych wymagań w zakresie skojarzenia z metotreksatem.

Ograniczeniem analizy jest również szacowanie kosztów leków na podstawie danych sprzedażowych z komunikatów DGL do określenia niektórych udziałów, co może prowadzić do zaburzonych oszacowań niektórych kosztów, ponieważ leki uwzględnione w analizie stosowane są również w innych wskazaniach niż ŁZS. Brak jest jednak innych źródeł danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie tych kosztów.

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 analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD) w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, rozumianego jako Narodowy Fundusz Zdrowia. Ze względu na brak dopłaty pacjenta do technologii dostępnych w ramach programów lekowych, odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej, gdyż są one tożsame z wynikami analizy z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2020-2021), argumentując to okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Populacja

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie DMARD, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, w którym tofacytynib nie jest refundowany w ocenianej populacji ze scenariuszem nowym, zakładającym objęcie refundacją leku Xeljanz w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”.

Struktura i zmiana w rynku

[Redacted]

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: najbardziej prawdopodobny, minimalny, maksymalny,

[Redacted] Ponadto, rozpatrzono stanowiący analizę wrażliwości wariant, w którym częstość monitorowania terapii tofacytynibem przyjęto na podstawie ChPL Xeljanz.

[Redacted]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla leku Xeljanz (tofacytynib) stanowią dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”.

Udziały w rynku poszczególnych prezentacji komparatorów ustalono na podstawie [redacted] oraz danych dotyczących liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w programie leczenia ŁZS pochodzących z okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. (w AWB wnioskodawcy podano, że dane te również pochodzą z komunikatu DGL, jednak nie wskazano dokładnych referencji – zgodnie z weryfikacją analityków Agencji nie ma komunikatu DGL publikującego takie dane, informacje wykorzystane w AWB wnioskodawcy są zaś zgodne ze wskazanym sprawozdaniem NFZ).

W poniższej tabeli przedstawiono udziały poszczególnych leków w rynku terapii ŁZS przyjęte w odpowiednich scenariuszach najbardziej prawdopodobnego wariantu AWB wnioskodawcy.

Tabela 46. Udziały poszczególnych leków w rynku terapii ŁZS przyjęte w odpowiednich scenariuszach najbardziej prawdopodobnego wariantu AWB wnioskodawcy

Lek	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
tofacytynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
adalimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
certolizumab pegol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
etanercept	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
golimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
infl ksymb	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
sekukinumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku,
- technologii opcjonalnych,
- podania leków,
- monitorowania leczenia.

Z uwagi na przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa analizowanych leków, nie rozpatrywano kosztów leczenia działań niepożądanych.

Model AWB jest sprzężony z modelem analizy minimalizacji kosztów. Sposób oszacowania i źródła przyjętych kosztów opisano w rozdziale 5.1.2.

. Analitycy Agencji mają wątpliwości odnośnie sposobu i zasadności skalowania kosztów z CMA do AWB, które zostały szerzej opisane w rozdziale 6.3.1.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Wyniki analizy podstawowej

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria kosztów				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku*				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku*				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*kategoria ograniczona jedynie do kosztów substancji czynnej

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. 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?	?	Analitycy Agencji mają wątpliwości odnośnie przyjętych prognoz liczebności populacji docelowej, które zostały opisane w rozdziale 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca uzasadnił wybór 2-letniego horyzontu czasowego AWB czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych przeprowadził aktualizację źródeł danych kosztowych, która jednak nie uwzględniła najnowszego komunkatu DGL dostępnego na dzień złożenia uzupełnień. Szczegóły opisano w rozdziale 5.3.2.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Analitycy Agencji mają wątpliwości odnośnie szeregu przyjętych przez wnioskodawcę założeń, co zostało szeroko wyjaśnione w rozdziale 6.3.1. [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	[redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	[redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana we wniosku wielkość dostaw leku stanowi niewystarczającą liczbę opakowań niezbędnych do terapii zgodnie z założeniami przyjętymi w AWB wnioskodawcy, zarówno w wariancie prawdopodobnym, jak i minimalnym i maksymalnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawca przedstawił warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny [redacted]

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Jako główne ograniczenia AWB wnioskodawca podał niepewności związane z wielkością populacji docelowej, wynikające z rozbieżności publikowanych danych dot. *liczebności populacji pacjentów leczonych w ramach programu leczenia ŁZS, a także wielkości kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów w ramach programu*. Jednocześnie w AWB wnioskodawcy wskazano, że celem zminimalizowania ww. niepewności, przedstawiono warianty minimalny i maksymalny, uwzględniające alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej.

Komentarz analityków Agencji:

-

Należy wskazać, że alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało uwzględnione jedynie w wariantcie maksymalnym. W wariantcie minimalnym analizy liczebność populacji docelowej pozostaje taka sama, jak w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, zmianie ulega jedynie

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

W opinii analityków Agencji ograniczeniem analizy wpływu na budżet są przedstawione prognozy liczebności populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wydaje się również, że tofacytynib może w wielu przypadkach stać się ostatnią, dodatkową linią leczenia, kiedy wyczerpią się już możliwości terapeutyczne dotychczasowego programu, co przyczyniłoby się do wzrostu populacji aktywnie leczonej w programie ŁZS.

Jednak wg danych pochodzących z protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych zakończenie leczenia w programie B.35 odnotowuje się jedynie u kilku pacjentów rocznie, co oznacza, że ryzyko powiększenia populacji docelowej nie jest wysokie. Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję nie są spójne co do możliwości wzrostu liczby chorych w programie B.35 w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tofacytynibu (szczegóły w rozdziale 3.3). Niemniej, przeprowadzona w wariantcie podstawowym prognoza może być niedoszacowana.

Wykorzystanie w modelu AWB kosztów oszacowanych w ramach CMA do określenia wielkości wydatków związanych z refundacją tofacytynibu i komparatorów przy zastosowanym sposobie szacowania liczebności populacji budzi wątpliwości analityków Agencji. W AE uwzględniono możliwość przerwania leczenia z powodu braku odpowiedzi, nieutrzymania odpowiedzi lub zgonu, co wpływa na koszty leczenia. Tymczasem prognozy dot. liczebności populacji docelowej przeprowadzono

Z tego względu wydaje się, że oszacowania w AWB należałoby przeprowadzić przy pominięciu parametrów klinicznych. W ramach pisma w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o przetestowanie w analizie wrażliwości założenia o 100% kontynuacji leczenia.

Ponadto należy wskazać, że sprzężenie modelu AWB z wynikami CMA powoduje także inne niepewności, związane np. z dyskontowaniem kosztów, które nie jest zniesione w momencie przeszacowania kosztów uzyskanych w AE do AWB, co sprawia, że analiza jest niezgodna z wytycznymi HTA, a dyskontowanie ma wpływ na wyniki analizy już w I roku.

Warto zwrócić uwagę, że w przypadku tofacytynibu w prognozowaniu przejęcia udziałów w rynku należałoby uwzględnić fakt, że po objęciu refundacją byłby jedynym lekiem podawanym w postaci doustnej w programie B.35, co mogłoby przyspieszyć dynamikę przejmowania rynku przez ocenianą technologię, jak również zwiększyć docelowo jego udział. Zważywszy jednak na pozycję tofacytynibu w rekomendacjach klinicznych, możliwe, że opisany proces będzie zachodził w niewielkim stopniu.

Ze względu na fakt, że AWB jest sprzężone z AE, ograniczenia wskazane przez analityków Agencji w rozdziałach 5.3.1 oraz 5.3.2 dotyczą również wyników prezentowanych w niniejszej części AWA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił poza najbardziej prawdopodobnym następujące warianty AWB: minimalny, maksymalny,

oraz wariant, w którym częstość monitorowania terapii tofacytynibem przyjęto na podstawie ChPL Xeljanz (wariant A).

Przedstawione poniżej wyniki wariantu A zostały zaczerpnięte z kalkulatora wnioskodawcy i różnią się od wyników zaprezentowanych w dokumencie Word AWB wnioskodawcy. Zmiana wskazanych w kalkulatorze parametrów prowadzi do uzyskania odmiennych wyników dla AWB niż podane przez wnioskodawcę, jednak potwierdza wyniki CMA z dokumentu Word wnioskodawcy. Ze względu na fakt, że wskazane w dokumencie Word wartości dla wyników AWB wydają się niewiarygodne, a oba źródła są zgodne co do wyników CMA, analitycy Agencji uznali za właściwe wyniki z kalkulatora Excel.

Szczegółowe wyniki dla alternatywnych wariantów oszacowanych przez wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego dla alternatywnych wariantów AWB w porównaniu z wariantem podstawowym

Wariant analizy				
Prawdopodobny				
Minimalny				
Maksymalny				
Wariant A				
Wariant B				
Wariant C				
Prawdopodobny				
Minimalny				
Maksymalny				
Wariant A				
Wariant B				
Wariant C				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na dynamiczne zmiany w rynku leków stosowanych w ramach programu B.35, analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne, analogicznie do obliczeń przeprowadzonych w ramach AE – uwzględniające najnowsze dane DGL za marzec 2019 r., zarówno kosztowe

(wariant I) oraz dodatkowo alternatywne źródła kosztów dla sekukinumabu (informacje o rozstrzygniętych przetargach ogłaszanych przez podmioty lecznicze) oraz adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu (komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r. – dane za kwiecień 2019 r.) – szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.4 (wariant II).

Wariant I

Uwzględnienie najnowszych danych DGL w zakresie [REDACTED], jak również danych kosztowych powoduje [REDACTED] względem wyników podstawowej analizy wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego dla wariantu I obliczeń własnych analityków Agencji w porównaniu z wariantem podstawowym wnioskodawcy

Wariant analizy	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Prawdopodobny wnioskodawcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Prawdopodobny wnioskodawcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant II

Uwzględnienie najnowszych danych DGL w zakresie [REDACTED] oraz alternatywnych danych kosztowych dla sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu powoduje [REDACTED]. Zdaniem analityków Agencji, zastosowane w tym wariantcie dane najlepiej odzwierciedlają obecne koszty leków stosowanych w programie B.35 ze względu na przyjęcie koszyków sekukinumabu na podstawie danych z rozstrzygniętych przetargów na zakup tego leku przez świadczeniodawców. Szczegóły zaprezentowano poniżej.

Tabela 52. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego dla wariantu II obliczeń własnych analityków Agencji w porównaniu z wariantem podstawowym wnioskodawcy

Wariant analizy	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Prawdopodobny wnioskodawcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Prawdopodobny wnioskodawcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała [REDACTED] płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Xeljanz w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, [REDACTED]

[REDACTED] Należy wskazać, że analitycy Agencji zidentyfikowali szereg ograniczeń i niespójności w przedstawionym modelu, odznaczających się różnym, czasem jedynie niewielkim wpływem na ostateczne wyniki. Przede wszystkim jednak należy podkreślić możliwość niedoszacowania liczebności populacji docelowej oraz niepewności związane z prognozami udziałów w rynku tofacytynibu i sekukinumabu. Ponadto, kluczową kwestią w niniejszej analizie jest dynamika rynku leków stosowanych obecnie w programie B.35 – dostępne aktualnie dane DGL wskazują, że w przypadku głównego

komparatora – adalimumabu doszło do [redacted] kosztów substancji czynnej o blisko [redacted] względem przyjętych w analizie wnioskodawcy.

Aktualizacja danych kosztowych dokonana przez analityków Agencji, przy wykorzystaniu alternatywnego źródła dla kosztów sekukinumabu ze względu na jego krótki okres funkcjonowania na rynku oraz najbardziej aktualnych danych DGL dla pozostałych komparatorów [redacted], wykazała, że [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu.

Zaproponowane rozwiązanie polega na objęciu refundacją odpowiedników finansowanego obecnie w ramach programu lekowego produktu MabThera (rytuksymab), co doprowadzi do obniżenia limitu finansowania dla tego leku. Wnioskodawca założył redukcję ceny rytuksymabu o 30% względem obecnego preparatu – zgodnie z załączonym kalkulatorem elektronicznym cenę odpowiedników ustalono względem wysokości limitów finansowania analogicznych preparatów MabThera pod względem zawartości rytuksymabu i formy leku. Założono, że oszczędności wynikające z zaproponowanego rozwiązania będą takie same w kolejnych latach analizy.

Tabela 53. Roczne koszty refundacji rytuksymabu oraz prognozowane oszczędności

Substancja	Kwota refundacji w okresie 12 mies. [zł]	Kwota refundacji w okresie 12 mies. po redukcji cen [zł]	Oszczędności roczne [zł]
Rytuksymab			

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym, zgodnym z horyzontem AWB wnioskodawcy. W analizie uwzględniono jedynie koszty substancji czynnej i wykorzystano dane kosztowe na podstawie Komunikatu DGL za okres styczeń-grudzień 2018 r. oraz obwieszczenia MZ z 30 kwietnia 2019 r.

Tabela 54. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Wariant	I rok	Różnica	II rok	Różnica
Oszczędności – rytuksymab [zł]				
Wariant maksymalny AWB bez RSS [zł]				

8. Uwagi do zapisów programu lekowego



Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego programu lekowego przekazane przez ekspertów klinicznych w podziale na poszczególne części tego programu. Prof. Olesińska nie zgłosiła uwag do zapisów programu.

Tabela 55. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów wnioskowanego programu lekowego

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Dodatkowo zapytano ekspertów o zasadność ewentualnego przyjęcia w programie lekowym kolejności terapii poszczególnymi lekami. Odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na dodatkowe pytania związane z zapisami programu B.35

Zagadnienie	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. Dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM w Warszawie
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zagadnienie	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. nadzw. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. Dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM w Warszawie
Zdefiniowanie w programie lekowym kolejności terapii	Uważam, że wybór leku powinien być wyłącznie decyzją lekarza	Zasadne jest zastosowanie tofacytynibu po nieskuteczności lub nietolerancji syntetycznych DMARDs, ale można rozważyć umożliwienie zastosowania go po nieskuteczności leczenia biologicznego (jednym lub więcej lekami).	Leczenie w programie lekowym powinno być dostosowane do aktualnych wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego, uwzględniając rekomendacje EULAR na temat kolejności stosowanych leków (...). Kolejność wyboru leku biologicznego jest podyktowane nie tylko rekomendacjami, ale i historią wcześniejszego leczenia chorego (skuteczność np. w badaniu klinicznym) a także schorzeniami towarzyszącymi (...).	Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami (...)* brak takiego uzasadnienia. Inhibitory JAK i leki biologiczne traktowane są równolegle. Skuteczność leku jest zbliżona do adalimumabu (leku anty-TNF). O kolejności zastosowania terapii powinna decydować cena. Należy zacząć od leku najtańszego. W rekomendacjach NICE tofacitinib może być stosowany po niepowodzeniu anty TNF. W zaleceniach szkodkich po niepowodzeniu co najmniej dwu leków klasycznych i w połączeniu z metotreksatem.

*ekspert wskazuje na aktualizację rekomendacji EULAR, która została zaprezentowana na kongresie EULAR w czerwcu 2019 r. (analitycy Agencji nie odnaleźli abstraktu dla tej prezentacji)

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania tofacytynibu w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz http://www.pcodr.ca,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.07.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: tofacitinib, Xeljanz. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne.

Wśród czterech odnalezionych rekomendacji dwie są pozytywne i rekomendują refundację tofacytynibu (Xeljanz) w leczeniu ŁZS – rekomendacja NICE i HAS. Agencji szkocka SMC (ang. Scottish Medicines Consortium) warunkowo rekomenduje stosowanie tofacytynibu w ŁZS w ramach szkockiego NHS.

Z raportu G-BA wynika, iż tofacytynib dostarcza niewielkiej dodatkowej korzyści u dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerowali wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) w porównaniu z aktualnie stosowanym adalimumabem, natomiast u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub którzy nie tolerowali wcześniejszej terapii biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby dodatkowa korzyść nie została ustalona.

Ponadto odnaleziono informację na stronie Kanadyjskiej Agencji Leków CADTH (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), iż wszczęto procedurę refundacyjną dla tofacytynibu w ŁZS, ale nie podjęto jeszcze decyzji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 57. Rekomendacje refundacyjne dla leku Xeljanz (tofacytynib)

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018 (Wielka Brytania)	W leczeniu aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów po nieadekwatnej odpowiedzi na DMARDs.	Rekomendacja pozytywna (data publikacji: 3 października 2018r.). Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja leczenia aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów dorosłych. Refundacja jest zalecana tylko w przypadku spełnienia następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> • u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i • nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub • u pacjenta stosowano inh bitor TNF-alfa ale nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach lub pacjent przestał odpowiadać po 12 tygodniach lub • stosowanie inhibitorów TNF-alfa jest przeciwwskazane. Tofacitin b jest zalecane tylko wtedy, gdy firma zapewni lek zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi.
HAS 2018 (Francja)	W skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów z nieadekwatną	Rekomendacja pozytywna (data publikacji: 5 grudnia 2018 r.). Komisja wydaje pozytywną opinię dot. włączenia na listę leków refundowanych leku Xeljanz w leczeniu ŁZS zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (proponowana wysokość refundacji to 30%). Komitet ds. Przejrzystości (fr. la Commission de la transparence) uważa, że Xeljanz nie zapewnia poprawy rzeczywistej korzyści w leczeniu ŁZS u dorosłych pacjentów z

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	odpowiedzią lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie DMARD.	nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie co najmniej jednym DMARD. Strategia postępowania w leczeniu ŁZS obejmuje klinicznie istotne komparatory: etanercept, adalimumab, infl ksimumab, golimumab, centrolizumab pegol. Uzasadnienie: <ul style="list-style-type: none"> • wykazano przewagę nad placebo w ww. populacji w zakresie poprawy ACR20 i skali niepełnosprawności (HAQ-DI); • istotność kliniczna punktu końcowego ACR20 jest niska; • brak dowodów na skuteczność w degeneracji stawów, które jest istotnym kryterium oceny w tej chorobie; • nie przedstawiono porównania do antagonistów TNF, mimo iż to porównanie było możliwe. • potrzeby medyczne w leczeniu ŁZS są częściowo zaspokojone, w szczególności przez leki anti-TNF, które wykazały skuteczność w zmniejszaniu postępu degeneracji stawów.
SMC 2019 (Szkocja)	W skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów dorosłych, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wykazali nietolerancję na wcześniejsze leczenie DMARD.	Rekomendacja warunkowa (data publikacji: 14 stycznia 2019r.). Tofacytynib (Xeljanz) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS. SMC ogranicza stosowanie leku Xeljanz do leczenia pacjentów z ŁZS, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na co najmniej 2 konwencjonalne DMARDs, podawane osobno lub w skojarzeniu. <u>Uzasadnienie:</u> Dwa badania III fazy wykazały przewagę tofacytyn bu nad placebo w zakresie redukcji objawów ŁZS, u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii inhibitorami TNF i u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na leczenie inh bitorami TNF lub nietolerancja tej terapii. Decyzja SMC uwzględnia korzyści z programu dostępu pacjenta do leczenia (ang. Patient Access Scheme, PAS), który poprawia opłacalność stosowania tofacytyn bu. Decyzja jest uzależniona od przedłużenia PAS w Szkocji lub ustalenia ceny w ramach listy refundacyjnej, która jest taka sama lub niższa.
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2019 (Niemcy)	Decyzja dotycząca oceny korzyści stosowania refundowanych leków zawierających nowe substancje czynne: tofacytynib (nowe wskazanie: łuszczycowe zapalenie stawów)	Decyzja opubl kowana 21 lutego 2019 r. W podsumowaniu, dodatkowa korzyść zastosowania tofacytynibu została określona następująco: <ul style="list-style-type: none"> • jest niewielka dodatkowa korzyść u dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerowali wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) w porównaniu z aktualnie stosowanym adalimumabem. • u dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerowali wcześniejszej terapii biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (bDMARD) dodatkowa korzyść nie została ustalona.

Skróty: DMARDs – (ang. disease-modifying antirheumatic drug) leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby; HAS – Haute Autorite de Sante; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2018.r., znak PLR.4600.4596.2018.15.KZ, 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. psoriatic arthritis, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. Etiologia choroby nie jest znana, wśród prawdopodobnych przyczyn wymienia się predyspozycje genetyczne, a także urazy oraz zakażenia wirusowe i bakteryjne. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniastych. Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys. Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” są następujące substancje czynne: sekukinumab, certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksimab oraz golimumab. Oprócz leczenia dostępnego w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z ŁZS refundowane są również niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby: metotreksat i sulfasalazyna oraz leki immunosupresyjne: cyklosporyna A.

Najnowsze wytyczne ARC/NPF 2018 w pierwszej kolejności leczenia pacjentów z ŁZS po nieskuteczności leczenia konwencjonalnymi DMARD zalecają inhibitory TNF-alfa (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), a następnie inhibitory IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), które są bardziej preferowane od inhibitora IL-12/23 (ustekinumabu), który z kolei jest bardziej zalecany niż abatacept i tofacytynib. W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią inhibitorem TNF wytyczne ARC/NPF 2018 zalecają zmianę terapii na inny inhibitor TNF-alfa, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inhibitor IL-17, który jest bardziej preferowany od inhibitora IL-12/23, który z kolei jest bardziej zalecany niż abatacept i tofacytynib.

W opinii analityków Agencji komparatorami dla tofacytynibu powinny być wszystkie substancje czynne objęte programem lekowym B.35: sekukinumab, certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksimab oraz golimumab.

Skuteczność kliniczna

Wyniki badań pierwotnych

Tofacytynib vs adalimumab (porównanie bezpośrednie)

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego skuteczności tofacytynibu z adalimumabem przeprowadzonego w ramach badania OPAL Broaden. W powyższym badaniu adalimumab stanowił aktywną kontrolę, co oznacza że badanie nie zostało zaprojektowane na wykazanie różnic między TOF i ADA.

- Jakość życia zależna od zdrowia

Nie wykazano IS różnic pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem w zakresie poprawy jakości życia (pomiar z wykorzystaniem kwestionariuszy generycznych SF-36, EQ-5D oraz FACIT-F po 3 i po 12 miesiącach obserwacji).

- Punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby

Nie wykazano IS różnic pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem w zakresie punktów końcowych dotyczących przebiegu choroby ocenionych po 3 i po 12 miesiącach terapii takich jak: odpowiedź ŁZS na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50, ACR70, PsARC; zmiana oceny niepełnosprawności wg skali HAQ-DI, zahamowanie progresji radiologicznej wg zmodyfikowanego wyniku Sharpa (mTSS), zapalenie przyczepów ścięgniastych (ang. enthesitis) wg kryteriów LEI, zapalenie palców (ang. dactylitis) wg kryteriów DSS, minimalna aktywność choroby, odpowiedź objawów łuszczycy na leczenie wg PASI75, zmiana aktywności choroby mierzonej DAS28-3(CRP), zmiana progresji radiologicznej mierzonej zmodyfikowaną skalą Sharpa (mTSS), zmiana zapalenia przyczepów ścięgniastych mierzoną Leeds Enthesitis Index oraz mierzoną wg SPARCC, zmiana zapalenia palców mierzona Dactylitis Severity Score.

Tofacytynib vs wszystkie aktywne komparatory (porównanie pośrednie przez placebo)

Wnioskodawca dokonał porównania pośredniego tofacytynibu z aktywnymi komparatorami w zakresie dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych z włączonych badań III fazy – odpowiedź na leczenie wg ACR20 oraz zmiana wyniku HAQ-DI.

Nie wykazano IS różnic w zakresie odpowiedzi wg ACR20 po 3 miesiącach terapii pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem, certulizumabem pegol oraz sekukinumabem. Tofacytynib okazał się IS gorszy od etanerceptu (OR=0,28; 95%CI: 0,14; 0,57), golimumabu (OR=0,24; 95%CI: 0,11; 0,55) i infliksymabu (OR=0,20; 95%CI: 0,10; 0,42) w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź wg ACR20.

W zakresie zmiany wyniku HAQ-DI po 3 miesiącach terapii nie wykazano IS różnic pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem oraz sekukinumabem. Tofacytynib okazał się IS gorszy od etanerceptu (OR=0,89; 95%CI: 0,24; 1,54) i infliksymabu (OR=0,39; 95%CI: 0,04; 0,74) pod względem zmniejszenia niepełnosprawności wg skali HAQ-DI. Porównanie tofacytynibu z certolizumabem pegol i golimumabem okazało się niemożliwe do przeprowadzenia z uwagi na brak danych.

Tofacytynib vs infliksimab i etanercept (porównanie pośrednie przez adalimumab)

Wnioskodawca dokonał porównania pośredniego przez adalimumab tofacytynibu z etanerceptem i infliksimabem. Terapie zostały porównane w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20, po 12 miesiącach obserwacji. Otrzymane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa*Wyniki badań pierwotnych*Tofacytynib vs adalimumab (porównanie bezpośrednie)

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego skuteczności tofacytynibu z adalimumabem przeprowadzonego w ramach badania OPAL Broaden. Nie wykazano IS różnic pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem po 12 miesięcznej obserwacji w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło dowolne zdarzenie niepożądane lub ciężkie zdarzenie niepożądane.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w czasie 12-miesięcznej obserwacji w grupie tofacytynibu 5 mg w badaniu OPAL Broaden należały zapalenie nosogardła (7,5%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (9,3%).

Tofacytynib vs wszystkie aktywne komparatory (porównanie pośrednie przez placebo)

Porównanie pośrednie przez placebo nie wykazało IS różnic pomiędzy tofacytynibem a aktywnymi komparatorami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych podczas fazy indukcyjnej, za wyjątkiem porównania z sekukinumabem, które wskazało na IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii tofacytynibem (OR=1,59; 95%CI: 1,05; 2,42).

Tofacytynib vs infliksimab i etanercept (porównanie pośrednie przez adalimumab)

Porównanie pośrednie przez adalimumab tofacytynibu z etanerceptem i infliksimabem wskazało na brak IS różnicy pomiędzy tofacytynibem a etanerceptem w zakresie zdarzeń niepożądanych oraz większe bezpieczeństwo tofacytynibu w porównaniu z infliksimabem pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych (OR=0,16; 95%CI: 0,03; 0,93).

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca w ramach długoterminowej analizy bezpieczeństwa przedłożył wyniki badania OPAL Balance (okres obserwacji: 36 miesięcy). W trakcie trwania ww. badania zdarzenia niepożądane wystąpiły u 546 pacjentów

(79,6%), a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 95 (13,8%) pacjentów. Ze względu na zdarzenia niepożądane leczenie przerwało 59 pacjentów (8,6%).

Komunikaty bezpieczeństwa

Odnaleziono liczne komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Xeljanz. Stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg podawanej dwa razy dziennie (zarejestrowanej w leczeniu WZJG) wiąże się z ryzykiem występowania zatorowości płucnej (komunikaty EMA, URPL, FDA). Stosowanie tofacytynibu niezależnie od dawki wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (EMA) oraz wyższym ryzykiem rozwoju ciężkich zakażeń, a także występowania nieczerniakowego raka skóry oraz nowotworów złośliwych w przypadku pacjentów, u których występował nowotwór złośliwy w przeszłości (ChPL Xeljanz).

Wiele chorób współistniejących wyklucza stosowanie tofacytynibu. Zgodnie z ChPL lek Xeljanz jest niewskazany u osób cierpiących na niewydolność serca, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia, nowotwory złośliwe, stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne oraz hormonalną terapię zastępczą i po dużych zabiegach chirurgicznych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych

Wyniki odnalezionych metaanaliz sieciowych (Gladman 2018c i Lu 2019) są zbieżne z wynikami porównania pośredniego z badań pierwotnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i wskazują, iż tofacytynib może być gorszy od niektórych leków z grupy inhibitorów TNF w leczeniu ŁZS.

Wnioskodawca opisał metaanalizę sieciową Gladman 2018c porównującą tofacytynib z bDMARDs w populacji pacjentów, u których wcześniej nie stosowano inhibitorów TNF. W zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 nie wykazano IS różnic pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem, certolizumabem pegol, sekukinumabem 300 mg i iksekizumabem. Tofacytynib okazał się IS gorszy niż etanercept, golimumab 50 mg, golimumab 100mg, infliksymab i sekukinumab 150 mg. W zakresie zmiany wyniku w skali HAQ-DI nie odnotowano IS różnic pomiędzy tofacytynibem a komparatorami. Nie było też IS różnic w zakresie zmiany w skali DSS oraz zmiany w skali LEI pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem oraz iksekizumabem (autorzy nie dokonali porównania z zakresie zmiany w skali DSS oraz zmiany w skali LEI dla wszystkich komparatorów).

Analitycy Agencji odnaleźli metaanalizę sieciową Lu 2019, porównującą skuteczność i bezpieczeństwo DMARDs po 12-16 tygodniach od rozpoczęcia terapii w całkowitej badanej populacji („overall”) oraz w populacji pacjentów niestosujących wcześniej leczenia biologicznego („biologic naive”) w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20, PASI 75 oraz profilu bezpieczeństwa.

W całkowitej ocenianej populacji (overall), uwzględniającej pacjentów leczonych wcześniej i nieleczonych biologicznymi DMARD, tofacytynib okazał się istotnie statystycznie gorszy niż infliksymab, golimumab, etanercept, adalimumab, sekukinumab w dawce 300 mg w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a certolizumabem pegol, sekukinumabem w dawce 150mg oraz iksekizumabem. W populacji pacjentów niestosujących wcześniej leczenia biologicznego (biologic naive) wyniki były zbieżne, poza tym, że tofacytynib okazał się IS gorszy również od sekukinumabu w dawce 150 mg.






W zakresie odpowiedzi wg kryterium PASI75 w całkowitej populacji („overall”) tofacytynib okazał się istotnie statystycznie gorszy od większości komparatorów: infliksymabu, adalimumabu, iksekizumabu, sekukinumabu (w obu dawkach), golimumabu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a etanerceptem oraz certolizumabem pegol w zakresie parametru PASI75. W populacji pacjentów niestosujących wcześniej biologicznych DMARDs wyniki były zbieżne, poza tym, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a sekukinumabem w obu dawkach.

W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano IS różnic pomiędzy tofacytynibem a aktywnymi komparatorami, za wyjątkiem porównania z adalimumabem, od którego tofacytynib okazał się statystycznie istotnie gorszy pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię produktem leczniczym Xeljanz z lekami stosowanymi obecnie w programie lekowym leczenia ŁZS (adalimumabem, certolizumabem, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem i sekukinumabem oraz dwoma komparatorami uśrednionymi: aktualną praktyką i nowszymi lekami) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie DMARD.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną wykorzystując technikę analizy minimalizacji kosztów (CMA) w horyzoncie 18-miesięcznym równym maksymalnej długości leczenia w programie leczenia ŁZS. Wyniki analizy z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są tożsame.


Uwagi do zapisów programu lekowego




Ponadto żaden z ekspertów nie opowiedział się za zapisami w programie, które definiowałyby ustaloną kolejność stosowania leków objętych programem.**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania leku Xeljanz w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów. Wśród czterech odnalezionych rekomendacji dwie są pozytywne i rekomendują refundację tofacytynibu (Xeljanz) w leczeniu ŁZS u dorosłych pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją wcześniejszego leczenia DMARD – rekomendacja NICE i HAS. Natomiast szkocka SMC warunkowo rekomenduje stosowanie leku Xeljanz w ww. wskazaniu w ramach szkockiego NHS.

Z raportu niemieckiej G-BA wynika, iż tofacytynib dostarcza niewielkiej dodatkowej korzyści u dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerowali wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) w porównaniu z aktualnie stosowanym adalimumabem, natomiast u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub którzy nie tolerowali wcześniejszej terapii biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby dodatkowa korzyść nie została ustalona

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 59. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	-	[Redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	-	[Redacted]
[Redacted]	-	[Redacted]

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie przedstawiono konfliktu interesów ekspertów, z których opinii korzystano.

Analiza kliniczna:

- Nie przedstawiono informacji o walidacji skal użytych w ramach badań klinicznych oraz o minimalnych klinicznie istotnych różnicach dla każdej ze skal.
- Nie przeprowadzono oszacowań heterogeniczności statystycznej dla przeprowadzonych metaanaliz.

Analiza ekonomiczna:

- Wyniki porównania skuteczności tofacytynibu przedstawione w analizie klinicznej wskazują, że skuteczność tofacytynibu może być niższa w porównaniu z etanerceptem, golimumabem i infliksymabem. W odniesieniu do powyższych komparatorów zasadnym jest przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów.

Analiza wpływu na budżet:

- Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie wpływu na budżet z zasady nie dyskontuje się kosztów, ponieważ przedstawia ona przepływ środków finansowych w czasie. Tym samym wykorzystanie kosztów oszacowanych w AE uwzględniających dyskontowanie do obliczeń w AWB jest niezgodne z wytycznymi.
- Wnioskodawca nie uwzględnił możliwości wzrostu liczebności populacji docelowej związanej z dostępnością nowej technologii w rozpatrywanym wskazaniu, co jest w tym przypadku możliwe

Jednak w zestawieniu z danymi z protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dot. liczby chorych kończących leczenie wydaje się, że ewentualny wzrost liczby chorych objętych programem nie będzie wysoki.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Antoni 2005a Antoni C, Krueger GG, Vlam K de, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, i in. Infiximab im-proves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1150–7.
- Antoni 2005b Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, i in. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1227–36.
- Atteno 2010 Atteno M, Peluso R, Costa L, Padula S, Iervolino S, Caso F, i in. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2010;29(4):399–403.
- Bachelez 2017 Bachelez H, Griffiths CE, Papp K, Hall S, Merola JF, Feldman SR, Khraishi M, Tallman A, Tan H, Hsu MA. Effect of Tofacitinib on Efficacy and Patient-Reported Outcomes in Psoriasis Patients with Baseline Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis of 2 Phase 3 Studies. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-tofacitinib-on-efficacy-and-patient-reported-outcomes-in-psoriasis-patients-with-baseline-psoriatic-arthritis-a-pooled-analysis-of-2-phase-3-studies/>
- Balance Nash 2017b (abstrakt konferencyjny) Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA, Kudlacz E, Menon S, Kanik KS. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis: Interim data from OPAL Balance, an open label, long-term extension study *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017;6:AB224
- Balance Nash 2017c (abstrakt konferencyjny) Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA, i in. FRI0509 Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 24 months in patients with active psoriatic arthritis: interim data from opal balance, an open-label, long-term extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(Suppl 2):682–682.
- Balance Nash 2017d Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA, Fleishaker D, Wang C, Kudlacz E, Menon S, Hendriks T, Kanik KS. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the second interim analysis of OPAL Balance, an open-label, long-term extension study. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).
- Balance Nash 2018a (abstrakt konferencyjny) Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA, i in. SAT0293 Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the third interim analysis of opal balance, an open-label, long-term extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(Suppl 2):1010–1.
- Balance Nash 2018b Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA, Fleishaker D, Wang C, Kudlacz E, Menon S, Hendriks T, Kanik KS. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: Data from the second interim analysis of opal balance, an open-label, long-term extension study *J. Clin. Rheumatol*. 2018;24(3S):109
- Barroso 2017 Barroso NS, Miller EZ, Furst DE. A Case Series on Patients on Tofacitinib in Combination With a Biologic. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24(6):349.
- Coates 2018 Coates LC, Mease PJ, Gossec L, Kirkham B, Sherif B, Gaillez C, i in. Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(10):1529–35.
- Cohen 2016 Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, i in. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(7):1253–62.
- Cooper 2018 (abstrakt konferencyjny) Cooper RG, Walsh J, Gottlieb AB, Hoepken B, Nurminen T, Mease PJ. 162 Efficacy and safety of certolizumab pegol over four years in psoriatic arthritis patients with and without concomitant use of DMARDs. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 1 kwiecień 2018 [cytowane 4 grudzień 2018];57(suppl_3). Dostępne na: https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/suppl_3/key075.386/4971287
- Curtis 2017 Curtis JR, Yun H, Gerald OF, Winthrop K, Azevedo VF, Burmester GR, Rigby WFC, Kanik KS, Rojo R, Menon S, Wang C, Biswas P, Hendriks T, Palmetto N. Comparing tofacitinib safety profile in patients with psoriatic arthritis in clinical studies with real-world data *Arthritis Rheum*. 2017;76(Suppl 2):676

- Genovese 2007 Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, i in. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1040–50.
- Gladman 2007a Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab im-proves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Ar-thritis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007;66(2):163–8.
- Gladman 2007b Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EHS, Sharp JT, Ory PA, i in. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the ada-limumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2007;56(2):476–88.
- Gladman 2016 Gladman DD, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, Kudlacz E, Wang C, Menon S, Hendriks T, Kanik KS. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus ki-nase inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: OPAL Beyond, a randomized, double blind, pla-cebo-controlled, phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).
- Gladman 2017b (abstrakt konferencyjny) Gladman D, Rigby W, Azevedo V, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, Wang C, Menon S, Hendriks T. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in pa-tients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: OPAL Beyond, a randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;6:AB114.
- Gladman 2017c (abstrakt konferencyjny) Gladman DD, Rigby WFC, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, i in. OP0202 Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in patients with ac-tive psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibi-tors: opal beyond, a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *An-nals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76(Suppl 2):135–6.
- Gladman 2017d Gladman, D; Rigby, W; Azevedo, VF; Behrens, F; Blanco, R; Kaszuba, A; Kudlacz, E; Wang, C; Menon, S; Hendriks, T; et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors *New England journal of medicine* 2017;377(16):1525-1536
- Heijde 2007 Heijde D van der, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, i in. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psori-atic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and mainte-nance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis & Rheumatism.* 2007;56(8):2698–707.
- Heijde 2017 van der Heijde D, Gladman DD, FitzGerald O, Kavanaugh A, Graham D, Wang C, Fal-lon L. Tofacitinib Treatment in Patients with Psoriatic Arthritis and Rates of Radio-logic Progression According to Baseline CRP Levels: Results from a Phase 3 Clinical Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10).
- Heijde 2018a Heijde D van der, Deodhar A, FitzGerald O, Fleischmann R, Gladman D, Gottlieb AB, i in. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018;4(1):e000582.
- Heijde 2018b Eular. Correction: 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018;4(1):rmdopen-2017-000582corr1.
- Kavanaugh 2006 Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, i in. Infliximab im-proves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65(4):471–7.
- Kavanaugh 2007 Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, i in. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheu-matic Diseases.* 2007;66(4):498–505.
- Kavanaugh 2009 Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, i in. Goli-mumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheuma-tism.* 2009;60(4):976–86.
- Kavanaugh 2012a Kavanaugh A, Mease P. Treatment of Psoriatic Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Longer-term Outcomes Including Enthesitis and Dactylitis with Golimumab Treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *The Journal of Rheumatology Supplement.* 2012;89:90–3.
- Kavanaugh 2012b Kavanaugh A, Heijde D van der, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, i in. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheuma-tism.* 2012;64(8):2504–17.
- Kavanaugh 2013 Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, i in. Pa-tient-Reported Outcomes and the Association With Clinical Response in Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Golimumab: Findings Through 2 Years of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care & Research.* 2013;65(10):1666–73.

- Kavanaugh 2014 Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Heijde D van der, i in. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(9):1689–94.
- Kavanaugh 2016a Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, i in. Efficacy of Sub-cutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *The Journal of Rheumatology*. 2016;43(9):1713–7.
- Kivitz 2018 (abstrakt konferencyjny) Kivitz A, Nash P, Tahir H, Everding A, Pellet P, Widmer A, Pricop L, Abrams K, on behalf of the FUTURE 4 Study Group. Arthritis: primary results through 52 weeks from a phase-3 randomized placebo-controlled study (future 4). Abstracts, 20th PANLAR Meeting: Buenos Aires, April 2018. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24:S1.
- Lu 2019 Lu Ch, Wallace BI, Waljee AK; Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis; *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 000 (2019)1-8.
- McInnes 2015 McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, i in. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1137–46.
- McInnes 2017 McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB, Kirkham B, i in. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1993–2003.
- McInnes 2018 (abstrakt konferencyjny) McInnes IB, Mease PJ, Schett G, Kirkham B, Strand V, Williams N, i in. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study. *Arthritis Research & Therapy*. 2018;20(1):113.
- McInnes 2018a McInnes I, Smolen JS, Kvien TK, Pricop L, Fox T, Rasouliyan L, i in. 184 Secukinumab provides sustained remission and low disease activity related to disease activity index for psoriatic arthritis: two year results from the FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford) [Internet]*. 1 kwiecień 2018 [cytowane 4 grudzień 2018];57(suppl_3). Dostępne na: https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/suppl_3/key075.408/4971310
- Mease 2000 Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9227):385–90.
- Mease 2004 Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, i in. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(7):2264–72.
- Mease 2005 Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, i in. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(10):3279–89.
- Mease 2009 Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Bosch FV den, Wellborne F, i in. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Efficacy in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(5):702–9.
- Mease 2014e Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, i in. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):48–55.
- Mease 2015 Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Gladman D, Leszczyński P, i in. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015;1(1):e000119.
- Mease 2016 Mease PJ, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, Cieślak D, Graham D, Wang C, Menon S, Hendrikx T, Kanik K. Efficacy and Safety of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, or Adalimumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Conventional Synthetic DMARDs: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).
- Mease 2017a (abstrakt konferencyjny) Mease PJ, Hall S, FitzGerald O, Heijde D van der, Merola JF, Avila-Zapata F, i in. OP0216 Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (CSDMARDS): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(Suppl 2):141–2.

- Mease 2017b (abstrakt konferencyjny) Mease P, Hall S, FitzGerald O, Van Der Heijde D, Merola J, Avila-Zapata F, Graham D, Wang C, Kanik K. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, or adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: OPAL Broaden, a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial J. Am. Acad. Dermatol. 2017;6:AB114
- Mease 2017c Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, Cieślak D, Graham D, Wang C, Menon S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis New England journal of medicine 2017;377(16):1537-1550
- Mease 2018a Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt ME, Peloso PM, Chen K, Othman AA, et al. Phase II Study of ABT-122, a Tumor Necrosis Factor- and Interleukin-17A-Targeted Dual Variable Domain Immunoglobulin, in Patients With Psoriatic Arthritis With an Inadequate Response to Methotrexate. Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ). 2018;70(11):1778–89.
- Mease 2018c Mease P, Heijde D van der, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77(6):890–7
- Nash 2018 (abstrakt konferencyjny) Nash P, McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Kirkham B, Ding K, et al. THU0322 Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 3-year results from the phase 3 future 2 study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77(Suppl 2):379–379.
- Nash 2018c Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). Arthritis Research & Therapy. 15 marzec 2018;20(1):47.
- Navarra 2018 – (abstrakt konferencyjny) Navarra S, Mease P, Rahman P, Tahir H, Singhal A, Boettcher E, Shete A, Zhu X, Pricop L, Abrams K. Subcutaneous secukinumab improves psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: Analysis by prior anti-TNF therapy from FUTURE-5 study. Poster Presentation Abstracts. International Journal of Rheumatic Diseases. 2018;21(S1):23–236.
- Strand 2019a Strand V, Vlam K, Covarrubias-Cobos J, Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomized controlled trial: OPAL Beyond, RMD Open 2019;5:e000808.
- Strand 2019b Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden—a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. RMD Open 2019;5:e000806
- Walsh 2018 Walsh JA, Gottlieb AB, Hoepken B, Nurminen T, Mease PJ. Efficacy of certolizumab pegol with and without concomitant use of disease-modifying anti-rheumatic drugs over 4 years in psoriatic arthritis patients: results from the RAPID-PsA randomized controlled trial. Clin Rheumatol. 2018;37(12):3285–96.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACR 2018 Singh JA, Guyatt G, Ogdie A et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis & Rheumatology Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 5–32
- AWMSG 2018 (Walia) <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2286>; data dostępu: 23.07.2019 r.
- EULAR 2015 Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update Ann Rheum Dis 2016;75:499–510.
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2019 (Niemcy) <https://www.g-ba.de/beschluesse/3681/>; data dostępu: 23.07.2019 r.
- GRAPPA 2015 Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis & Rheumatology Vol. 68, No. 5, May 2016, pp 1060–1071.
- HAS 2018 (Francja) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17188_XELJANZ_PIC_EIT_RP_Avis2_CT17188.pdf; data dostępu: 23.07.2019 r.

NICE 2017 b	The National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance. Published: 24 May 2017 www.nice.org.uk/guidance/ta445 ; data dostępu: 23.07.2019 r.
NICE 2017a	The National Institute for Health and Care Excellence. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 28 February 2017, www.nice.org.uk/guidance/ng65 ; data dostępu: 23.07.2019 r.
NICE 2018 a	The National Institute for Health and Care Excellence. Tofacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance. Published: 3 October 2018, www.nice.org.uk/guidance/ta543 ; data dostępu: 23.07.2019 r.
NICE 2018 b	The National Institute for Health and Care Excellence. Ixekizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance. Published: 8 August 2018 www.nice.org.uk/guidance/ta537 ; data dostępu: 23.07.2019 r.
SMC 2019 (Szkocja)	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tofacitinib-xeljanz-psoriatic-arthritis-fullsubmission-smc2116/ ; data dostępu: 23.07.2019 r.
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W, Świerkot J, Stanisławska Biernat E, Zalecenia postępowania diagnostycznego terapeutycznego. Łuszczycowe zapalenie stawów. Psoria-tic arthritis Reumatologia 2016; supl. 1: 22 25

Pozostałe publikacje

Busquets Perez 2012	Busquets Pérez N, Rodriguez Moreno J, Gómez Vaquero C, Nolla Solé JM. Relationship between psoriatic arthritis and moderate severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. Clin Rheumatol. 2012;31(1):139 43.
ChPL ADA	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® 40 mg roztwór do wstrzykiwań
ChPL CER	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
ChPL ETA	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ChPL GOL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Simponi 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ChPL IFX	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.
ChPL SCK	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
ChPL TOF	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz® 5 mg tabletki powlekane.
Dogra i Mahajan 2016	Dogra S, Mahajan R (2016) Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. Indian Dermatol Online J. 7(6): 471–480.
GUS 2017	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2017 r. GUS. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html .
Komunikat DGL_średni koszt	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r. Źródło: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7394.html
NFZ 25/2018 DGL	Zarządzenie NR 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Ogdie 2014	Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love T, Hennessy S, Choi H, i in. The Risk of Mortality in Patients with Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, and Psoriasis: A Longitudinal Cohort Study. Ann Rheum Dis [Internet]. 1 styczeń 2014 [cytowane 15 paź-dziernik 2018];73(1). Dostępne na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883139/
OT.4320.13.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)(ICD-10L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Opracowanie: OT.4320.13.2019. 17 lipca 2019 r. Źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/149/RPT/OT.4320.13.2019_Program_%C5%81uszczycowe_zapalenie_stawow_17.07.2019.pdf
OT.4351.14.2017	Analiza weryfikacyjna OT.4351.14.2017_Cosentyx Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”. Źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/149/RPT/OT.4320.13.2019_Program_%C5%81uszczycowe_zapalenie_stawow_17.07.2019.pdf

OT.4351.32.2017	Analiza weryfikacyjna OT.4351.32.2017 Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (Iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L 40.0)”
Protokoły 2018	NFZ. Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych - protokoły z posiedzeń. http://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoły-z-posiedzen,9.html
Szczekliki 2017	Interna Szczekliki, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
Ustawa refundacyjna 2011	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)

15. Załączniki

- Załącznik 1. [redacted] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)
- Załącznik 2. [redacted] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)
- Załącznik 3. [redacted] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza minimalizacji kosztów. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)
- Załącznik 4. [redacted] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)
- Załącznik 5. [redacted] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest. Warszawa, 2018. (aktualizacja analizy)
- Załącznik 6. [redacted] Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD). Aneks. Warszawa, 2018.