

## **Rekomendacja nr 65/2019**

**z dnia 5 sierpnia 2019 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 szt., w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego: Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5907636977100, w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

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

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tofacytynibu u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD) przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego skuteczności tofacytynibu (TOF) z adalimumabem (ADA) w ramach badania OPAL Broaden. Jednakże w ww. badaniu adalimumab stanowił dodatkową aktywną kontrolę, zatem badanie nie zostało zaprojektowane na wykazanie różnic między TOF i ADA, co może wpływać na wiarygodność wniosku.

W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOF i ADA w zakresie punktów końcowych dotyczących zarówno jakości życia, jak i przebiegu choroby, m.in: w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50, ACR70, PsARC i zmiany oceny niepełnosprawności wg skali HAQ-DI, ocenionych po 3 i po 12 miesiącach terapii.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOF a ADA 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 2x dziennie w badaniu OPAL Broaden należały zapalenie nosogardła (7,5%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (9,3%).

Ponadto wnioskodawca dokonał porównania pośredniego TOF z aktywnymi komparatorami (adalimumabem, certulizumabem pegol, sekukinumabem, golimumabem, infliksymabem, etanerceptem) w zakresie dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych z włączonych badań III fazy – odpowiedź na leczenie wg ACR20 oraz zmiana wyniku HAQ-DI.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi wg ACR20 po 3 miesiącach terapii pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem, certulizumabem pegol oraz sekukinumabem. Natomiast TOF okazał się istotnie statystycznie gorszy od etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź wg ACR20.

W zakresie zmiany wyniku HAQ-DI po 3 miesiącach terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem oraz tofacytynibem a sekukinumabem. Natomiast TOF okazał się istotnie statystycznie gorszy od etanerceptu i infliksymabu pod względem zmniejszenia niepełnosprawności wg skali HAQ-DI. Porównanie tofacytynibu z certulizumabem pegol i golimumabem okazało się niemożliwe do przeprowadzenia z uwagi na brak danych.

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.

Porównanie pośrednie przez placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOF a aktywnymi komparatorami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych podczas fazy indukcyjnej, za wyjątkiem porównania z sekukinumabem, które wskazało na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii tofacytynibem vs sekukinumab.

Porównanie pośrednie przez adalimumab tofacytynibu z etanerceptem i infliksimabem wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a etanerceptem w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz istotnie statystycznie lepszy wynik tofacytynibu w porównaniu z infliksimabem pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Należy zaznaczyć, że wnioskowanie na podstawie ww. badań jest ograniczone, głównie z uwagi na fakt, iż badania włączone do analizy klinicznej wykazują się znaczną heterogenicznością m.in. w zakresie liczby i charakterystyki pacjentów, czy też okresów obserwacji/leczenia w uwzględnionych badaniach. Dodatkowym ograniczeniem porównania TOF z aktywnymi komparatorami jest jego pośredni charakter.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono także badania wtórne - metaanalizy sieciowe (Gladman 2018c i Lu 2019). Wyniki metaanaliz 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.

Należy zaznaczyć, że analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest wieloma ograniczeniami. Poważnym ograniczeniem analizy jest uwzględnienie w ramach analizy minimalizacji kosztów odsetków pacjentów leczonych w programie w kolejnych miesiącach terapii przy czym ze względu na charakter analizy powinna ona być możliwie jak najbardziej uproszczona i zawierać jedynie dane kosztów. Ponadto, 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.

W związku z powyższym w ramach oszacowań Agencji dokonano aktualizacji obliczeń.

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tofacytynibu w ocenianym wskazaniu dojdzie do

Należy pokreślić, że analiza wpływu na budżet płatnika publicznego również cechuje się ograniczeniami. Największy wpływ na wyniki analizy ma możliwość niedoszacowania liczebności populacji docelowej oraz niepewności związane z prognozami udziałów w rynku tofacytynibu i sekukinumabu.

Ponadto, analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej, z powodu dynamicznych zmian w rynku leków stosowanych w programie ŁZS prowadzących m.in. do znacznego obniżenia kosztów głównego komparatora – adalimumabu, konieczne było przeprowadzenie obliczeń Agencji. Oszacowania Agencji przeprowadzone z wykorzystaniem najbardziej wiarygodnych danych kosztowych wykazały, że

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5907636977100 z ceną zbytu netto w wysokości [redacted] zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

## 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 ścięgnistych. Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa.

Brak jest szczegółowych danych dotyczących zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. 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 ok. 40 tys. do 230 tys.

Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. w Polsce leczonych było ok. 17 000 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (z rozpoznaniem według kodów ICD-10: L40.5 lub M07.1, lub M07.2, lub M07.3). Natomiast liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)” w latach 2016-2018 wynosiła odpowiednio: 1 189, 1 390 i 1 622.

## Alternatywna technologia medyczna

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej kolejności leczenia pacjentów z ŁZS po nieskuteczności leczenia konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* 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). Natomiast ustekinumab jest bardziej zalecany niż abatacept i tofacytynib. W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią inhibitorem TNF wytyczne zalecają zmianę terapii na inny inhibitor TNF-alfa, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inhibitor IL-17. Zgodnie z wytycznymi inhibitor IL-17 jest bardziej preferowany od inhibitora IL-12/23, który natomiast jest bardziej zalecany niż abatacept i tofacytynib.

Zgodnie z obwieszczeniem 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 są ze środków publicznych w Polsce następujące substancje czynne: sekukinumab, certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksimab oraz golimumab w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Oprócz terapii pacjentów z ŁZS w ramach programu lekowego, refundowane są również niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby: metotreksat i sulfasalazyna oraz leki immunosupresyjne: cyklosporyna A.

Wnioskodawca jako komparator podstawowy dla tofacytynibu w analizowanym wskazaniu wybrał adalimumab. Pozostałe komparatory wskazane przez wnioskodawcę to certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab oraz sekukinumab. W opinii Agencji wybór komparatorów można uznać za zasadny. Wszystkie wskazane leki są aktualnie refundowane w programie lekowym B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD 10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, w ramach którego ma być także finansowana oceniana technologia medyczna.

Przy czym, ze względu na równoległe toczący się proces refundacyjny dla produktu leczniczego Taltz (iksekizumab), w opinii Agencji powinien on zostać uznany za komparator dodatkowy.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Xeljanz zawiera substancję czynną tofacytynib, która jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania leku Xeljanz obejmują:

- Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (MTX, ang. methotrexate) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów 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.

- Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Tofacytynib w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug).

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone w porównaniu do wskazania rejestracyjnego dla ŁZS poprzez zdefiniowane szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności*

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii tofacytynibem (TOF) u pacjentów z ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD), przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego z adalimumabem (ADA) oraz z placebo (PLC) i oparto głównie na badaniach:

- OPAL Broaden (Maese 2016, Maese 2017a (abstrakt konferencyjny), Maese 2017b (abstrakt konferencyjny), Maese 2017c, Heijde 2017, Strand 2019b) - randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie III fazy kontrolowane adalimumabem i placebo. Hipoteza: superiority względem PLC. Okres obserwacji/leczenia: 12 miesięcy. Liczba pacjentów: Grupa 1 (TOF w dawce 5 mg 2x dziennie): 107, Grupa 2 (TOF w dawce 10 mg 2x dziennie): 104, Grupa 3 (ADA w dawce 40 mg 1x na 2 tygodnie): 106 Grupa 4 (PLC przez 3 mies., a następnie TOF 5 mg 2x dziennie): 52, Grupa 5 (PLC przez 3 mies., a następnie TOF w dawce 10 mg 2x dziennie): 53;
- OPAL Beyond (Gladman 2016, Gladman 2017b (abstrakt konferencyjny), Gladman 2017c (abstrakt konferencyjny), Gladman 2017d, Strand 2019a) - randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie III fazy kontrolowane placebo. Hipoteza: superiority. Okres obserwacji/leczenia: 6 miesięcy. Liczba pacjentów: Grupa 1 (TOF w dawce 5 mg 2x dziennie): 132, Grupa 2 (TOF w dawce 10 mg 2x dziennie): 132, Grupa 3 (PLC przez 3 mies., a następnie TOF w dawce 5 mg 2x dziennie): 66, Grupa 4 (PLC przez 3 mies., a następnie TOF 10 mg 2x dziennie): 65;
- OPAL Balance - faza przedłużona z badań III fazy, prowadzona w schemacie otwartym. Badanie OPAL Balance jest kontynuacją badań OPAL Broaden i OPAL Beyond. Hipoteza: brak danych. Interwencja: 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. Okres obserwacji: 3 lata. Liczba pacjentów: 686;

Ocena jakości badań OPAL Broaden i OPAL Beyond za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich analizowanych domenach. Badanie jednoramienne OPAL Balance oceniono wg skali NICE na 6/8 pkt.

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono badania dotyczące aktywnych komparatorów w celu przeprowadzenia porównania pośredniego:

- ADA (adalimumab)
  - ✓ ADA vs PLC: Genovese 2007, badanie ADEPT (Maese 2005, Gladman 2007a, Gladman 2007b, Maese 2009, Maese 2018a);
  - ✓ ADA vs aktywne komparatory (IFX, ETA): Atteno 2010 (wykorzystane do porównania pośredniego przez adalimumab);
- CER (certolizumab)
  - ✓ CER vs PLC: badanie RAPID-PsA (Maese 2014e, Maese 2015, Heijde 2018a, Heijde 2018b, Walsh 2018, Cooper 2018 – abstrakt konferencyjny);

- ETA (etanercept)
  - ✓ ETA vs PLC: Maese 2000, Maese 2004;
  - ✓ ETA vs aktywne komparatory (ADA, IFX): Atteno 2010 (wykorzystane do porównania pośredniego przez adalimumab);
- GOL (golimumab)
  - ✓ GOL vs PLC: badanie GO-REVEAL (Kavanaugh 2009, Kavanaugh 2012a, Kavanaugh 2012b, Kavanaugh 2013, Kavanaugh 2014);
- 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);
- 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).

Do oceny jakości badań dla kompartorów wykorzystano procedurę oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w większości (12 spośród 15) wykorzystanych badań oceniono jako nieznanne, co wynikało z niekompletnych opisów metodologii badań. Największe braki w opisie badań zidentyfikowano w zakresie ukrycia kodu randomizacji. Jedno badanie oceniono jako obarczone 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).

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich.

W ramach przedstawionych badań stosowano następujące skale i kwestionariusze:

- Skala ACR 20/50/70 (ang. *American College of Rheumatology 20/50/70 criteria*) – amerykańska skala oceny choroby dedykowana RZS. 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 ACR20/50/70 oznacza odsetek pacjentów, u których doszło do 20%/50%/70% redukcji liczby bolesnych i obrzękniętych stawów z jednoczesnym stwierdzeniem poprawy w trzech (z 5) wymienionych wyżej parametrów. Wyższy wynik ACR wskazuje na większą poprawę. ACR20 uważa się za minimalną istotną klinicznie odpowiedź, ACR50 przyjęto jako wskaźnik odpowiedzi istotnej klinicznie, zaś ACR70 uważana jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji. Kryteria skuteczności leczenia według ACR pozwalają opisać tylko zmianę aktywności choroby, a nie ostateczną jej aktywność pod wpływem zastosowanego leczenia.

- PsARC (ang. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*) jest złożonym wskaźnikiem odpowiedzi dedykowanym ŁZS, 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.
- 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 mu wykonanie opisanego działania. Wskaźnik niepełnosprawności mieści się w przedziale od 0 (brak niepełnosprawności) do 3 (bardzo poważna niepełnosprawność). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
- 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).
- Skala LEI (ang. *Leeds Enthesitis Index*) ocenia występowanie zajęcia przez chorobę sześciu miejsc: przyczepów ścięgna Achillesa, przyśrodkowych kłykci udowych, bocznych nadkłykci ramiennych (po lewej i po prawej stronie każde z miejsc). Wynik mieści się w zakresie od 0 do 6. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
- Skala DSS (ang. *Dactylitis Severity Score*) - skala oceniająca nasilenie zapalenia palców. Każdy z 20 palców ocenia się od 0-3 punktów. Maksymalny wynik w skali DSS to 60 punktów. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
- Skala SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) służąca 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.
- 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  $\leq 1$ , opuchnięta liczba stawów  $\leq 1$ ; wynik w skali PASI  $\leq 1$ ; lub zajęcie powierzchni ciała przez tłuszczycę  $\leq 3\%$ ; ocena bólu  $\leq 15$  mm w skali VAS; ogólna ocena pacjenta  $\leq 20$  mm w skali VAS; wynik w skali HAQ-DI  $\leq 0,5$ ; wynik w skali LEI  $\leq 1$ . Spełnienie poszczególnych kryteriów oznacza lepszy stan zdrowia pacjenta.
- 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 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 skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
- 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.

#### *Skuteczność kliniczna*

#### Porównanie bezpośrednie TOF vs ADA

Zgodnie z wynikami badania OPAL Broaden nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOF i ADA w analizowanych punktach końcowych dotyczących jakości życia oraz przebiegu choroby:

- Jakość życia zależna od zdrowia (m.in. z wykorzystaniem kwestionariuszy generycznych SF-36, EQ-5D oraz FACIT-F);
- Punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby
  - ✓ odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50, ACR70, PsARC;
  - ✓ odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC;
  - ✓ zahamowanie progresji wg skali Sharpa (mTSS);
  - ✓ redukcja zapalenia przyczepów ścięgniastych (wg LEI);
  - ✓ redukcja zapalenia stawów (dactylitis) wg kryteriów DSS;
  - ✓ minimalna aktywność choroby;
  - ✓ odpowiedź na leczenie wg PASI 75;
  - ✓ zmiana wyniku HAQ-DI;
  - ✓ zmiana wyniku DAS28-3 (CRP);
  - ✓ zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS);
  - ✓ zmiana wyniku LEI;
  - ✓ zmiana wyniku DSS;
  - ✓ zmiana zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali SPARCC;

#### Porównanie pośrednie poprzez PLC

W ramach analizy dokonano porównania pośredniego poprzez PLC tofacytynibu z wszystkimi aktywnymi komparatorami. Terapie zostały porównane w zakresie dwóch pierwszorzędowych

punktów końcowych z badań OPAL Broaden i OPAL Beyond (tj. odpowiedź na leczenie wg ACR20, zmiana wyniku w skali HAQ-DI). Porównania dokonano dla 3 miesięcznego okresu obserwacji. Jedynie w przypadku badań dla GOL i IFX wyniki raportowano po 14 tygodniach obserwacji, a w przypadku badania dla SCK (FUTURE 4) po 16 tygodniach, a nie po 12 tygodniach jak w badaniach TOF.

Wyniki porównania pośredniego poprzez PLC nie wskazały istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 w przypadku porównania TOF vs ADA, TOF vs CER oraz TOF vs SCK. Wynik porównania pośredniego TOF vs ADA jest zbliżony do uzyskanego w porównaniu bezpośrednim w badaniu OPAL Broaden po 3 miesiącach obserwacji i również nie wykazał różnic istotnych statystycznie.

Natomiast wyniki porównania pośredniego poprzez PLC w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 z pozostałymi komparatorami (TOF vs ETA, TOF vs GOL i TOF vs IFX) wykazały istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii:

- TOF vs ETA – szansa odpowiedzi na leczenie wg ACR20 była o 72% mniejsza w grupie TOF vs ETA, OR=0,28 95CI (0,14; 0,57);
- TOF vs GOL – szansa odpowiedzi na leczenie wg ACR20 była o 76% mniejsza w grupie TOF vs GOL, OR=0,24 95%CI (0,11; 0,55);
- TOF vs IFX – szansa odpowiedzi na leczenie wg ACR20 była o 80% mniejsza w grupie TOF vs IFX, OR=0,20 95%CI (0,10; 0,42).

W przypadku oceny w zakresie zmiany wyniku w skali HAQ-DI wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic w przypadku porównań TOF vs ADA oraz TOF vs SCK. Wynik porównania pośredniego TOF z ADA jest zbliżony do uzyskanego w porównaniu bezpośrednim w badaniu OPAL Broaden po 3 miesiącach obserwacji i również nie wykazał różnic istotnych statystycznie.

Natomiast porównanie pośrednie z ETA i IFX wypadło na niekorzyść tofacytynibu (tofacytynib był istotnie statystycznie gorszy niż etanercept i infliksymab w zakresie zmiany wyniku HAQ-DI):

- TOF vs ETA, MD=0,89 95%CI (0,24; 1,54);
- TOF vs IFX, MD=0,39 95%CI (0,04; 0,74).

W ramach analizy wnioskodawcy nie przedstawiono porównania dotyczącego zmiany wyniku w skali HAQ-DI z CER oraz GOL ze względu na brak danych dla komparatorów we właściwym horyzoncie czasowym.

#### Porównanie pośrednie poprzez ADA

Wnioskodawca dokonał porównania pośredniego przez adalimumab tofacytynibu z etanerceptem i infliksimabem. Terapie zostały porównane w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20. Porównania dokonano dla 12 miesięcznego okresu obserwacji. Odnotowane różnice między interwencjami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie bezpośrednie TOF vs ADA

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 2 x dziennie oraz u 71,7% pacjentów stosujących adalimumab.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7,5% pacjentów grupie tofacytynibu i 8,5% pacjentów w grupie adalimumabu.

W grupie pacjentów stosujących tofacytynib 5 mg 2 x dziennie 5,6% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie adalimumabu 3,8% pacjentów.

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%).

Różnice nie uzyskały istotności statystycznej.

#### Porównanie pośrednie poprzez PLC

Do analizy bezpieczeństwa w zakresie dowolnych oraz ciężkich 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:

- Dowolne zdarzenia niepożądane

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 (ADA, CER, GOL, IFX) 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 istotne statystycznie większe o 59% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii tofacytynibem w porównaniu z sekukinumabem, OR=1,59 95%CI (1,05; 2,42).

- Ciężkie zdarzenia niepożądane

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 wszystkimi ocenianymi komparatorami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu danej terapii.

#### Porównanie pośrednie poprzez ADA

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. Szansa wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych była o 84% mniejsza dla TOF vs IFX, OR=0,16 95%CI (0,03; 0,93).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania z etanerceptem.

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

Wnioskodawca przedłożył wyniki badania OPAL Balance, które stanowi kontynuację badań OPAL Broaden i OPAL Beyond.

Do 36 miesiąca 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 niepożądanym (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).

#### Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

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

- FDA - odnaleziono 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.
- URPL - odnaleziono 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-naczyniowego. 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 w dawce 10 mg 2x na dobę 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.

- EMA - odnaleziono 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.

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 łącznie 12 777 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Xeljanz.

Ponadto 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 kryptokozę 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.

Dodatkowo w Agencji przeszukano bazę VigAccess i 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).

Odnaleziono także zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Xeljanz (tofacytynib) w bazie ADRR. 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).

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Xeljanz 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 przełyku, 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.

#### *Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie opracowań 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 uwzględnił 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 istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a adalimumabem, certolizumabem pegol, sekukinumabem 300 mg i iksekizumabem. Tofacytynib okazał się istotnie statystycznie gorszy niż etanercept, golimumab 50 mg, golimumab 100mg, infliksymab i sekukinumab 150 mg. W zakresie zmiany wyniku w skali HAQ-DI nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a komparatorami (nie przeprowadzono porównania z certolizumabem i infliksymabem). Nie raportowano również istotnych statystycznie 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).

Dodatkowo w ramach wyszukiwania aktualizującego Agencji odnaleziono 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 istotnie statystycznie 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 istotnych statystycznie 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.

#### Ograniczenia analizy

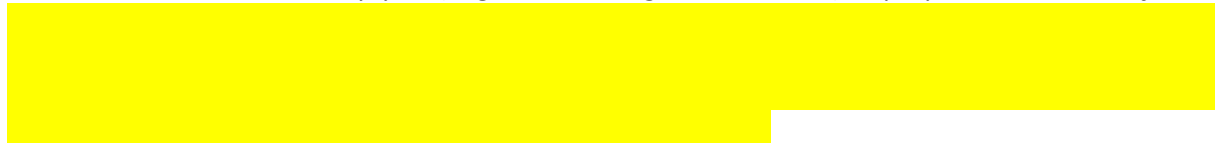
Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- brak badań porównujących bezpośrednio tofacytynib z biologicznymi DMARDs (bDMARDs) innymi niż adalimumab stosowanymi w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – Odnaleziono tylko jedno badanie (Opal Broaden) porównujące bezpośrednio TOF z aktywnym komparatorem – ADA. Jednakże moc badania nie była nastawiona na porównanie bezpośrednio TOF vs ADA, a jedynie na porównanie z PLC. ADA stanowił w badaniu aktywną kontrolę. Brak bezpośredniego porównania z aktywnymi komparatorami stanowi istotne ograniczenie analizy.
- brak wyszczególnienia wyników w badaniu Opal Beyond dla populacji pacjentów z osiowym łZS, którzy również kwalifikują się do wnioskowanego programu. Jak wskazano w 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.

- porównanie pośrednie ocenianej technologii z komparatorami przeprowadzono 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 różniły się i była możliwość porównania pośredniego. Przykład może stanowić zidentyfikowany przez Agencję 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 komparatorami w zakresie parametrów skuteczności takich jak: PASI75, zmiany w skali DSS, zmiany w skali LEI, ocena aktywności choroby w skali DAS 28-CRP.
- w ramach porównania pośredniego wykorzystano 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, iż w badaniu OPAL Beyond uzyskano lepsze wyniki TOF w zakresie ACR20 i HAQ-DI względem placebo niż w badaniu OPAL Broaden.
- 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 horyzontie 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.
- 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).
- 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.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zaproponowano rozwiązanie:



## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Xeljanz (tofacytynib, TOF) z lekami refundowanymi obecnie w ramach programu lekowego leczenia ŁZS, tj. z adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (IFX) i sekukinumabem (SCK), przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywy: płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) i uznano perspektywy NFZ i wspólną za tożsame. Analizę przeprowadzono w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym (równym maksymalnemu okresowi leczenia w ramach programu lekowego leczenia ŁZS przy pierwszym podawaniu leku).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty: leków i ich podania, kwalifikacji do programu i monitorowania terapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### *Ograniczenia analizy*

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

Ponadto na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ następujące kwestie:

- brak przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów w porównaniu z komparatorami, w przypadku których skuteczność tofacytynibu może być niższa;
- ze względu na zmiany w rynku leków stosowanych w programie lekowym B.35, wyniki analizy wnioskodawcy nie odzwierciedlają sytuacji obecnej, w szczególności średnich cen komparatorów;
- [redacted];
- brak uwzględnienia w analizie kosztów metotreksatu może się wiązać z zaniżeniem kosztów po stronie interwencji względem technologii opcjonalnych, co do których nie ma jednoznacznych wymagań w zakresie skojarzenia z metotreksatem;
- brak uwzględnienia w analizie iksekizumabu, obecnie ocenianego w procedurze refundacyjnej w leczeniu ŁZS jako komparatora dodatkowego.

### *Obliczenia własne 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. Uwzględnienie danych z aktualnego komunikatu DGL spowodowałoby np. obniżenie rzeczywistego kosztu komparatora głównego – adalimumabu o [redacted] (13,04 zł/mg vs [redacted]).

Zatem, w ramach obliczeń własnych Agencji, w wariancie podstawowym, zaktualizowano koszty komparatorów na podstawie danych Departamentu Gospodarki Lekami NFZ (DGL). Dodatkowo w obliczeniach uwzględniono iksekizumab jako komparator dodatkowy i [redacted]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

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

W związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynib), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (w analizowanym przypadku jest to infliksymab) wynosi z perspektywy NFZ

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS),

u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwrheumatycznym 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)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). 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. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted] w I oraz [redacted] osób w II roku refundacji.

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości przedstawiono warianty minimalny i maksymalny,

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### *Ograniczenia analizy*

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

- możliwości niedoszacowania liczebności populacji docelowej - [redacted];
- niepewnościami związanymi z prognozami udziałów w rynku tofacytynibu i sekukinumabu;
- wykorzystanie w modelu AWB kosztów oszacowanych w ramach CMA do określenia wielkości wydatków związanych z refundacją tofacytynibu i komparatorów [redacted].

### Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na dynamiczne zmiany w rynku leków stosowanych w ramach programu B.35, prowadzących m.in. do znacznego obniżenia kosztów głównego komparatora – adalimumabu, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, analogicznie do obliczeń przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej. Uwzględniono najnowsze dane DGL za marzec 2019 r., zarówno kosztowe [REDACTED]. W wariantcie I [REDACTED]. W wariantcie II wykorzystano 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.).

#### Wariant I

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

#### Wariant II

Uwzględnienie najnowszych danych DGL w zakresie [REDACTED] oraz alternatywnych danych kosztowych dla sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu powoduje [REDACTED].

W opinii Agencji, zastosowane w tym wariantcie dane najlepiej odzwierciedlają obecne koszty leków stosowanych w programie B.35 ze względu na przyjęcie kosztów sekukinumabu na podstawie danych z rozstrzygniętych przetargów na zakup tego leku przez świadczeniodawców.

Reasumując, aktualizacja danych kosztowych dokonana przez Agencję, przy wykorzystaniu alternatywnego źródła dla kosztów sekukinumabu ze względu na jego krótki okres funkcjonowania na rynku oraz najbardziej aktualnych danych DGL dla pozostałych [REDACTED] wykazała, że [REDACTED].

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Ponadto żaden z ekspertów nie opowiedział się za zapisami w programie, które definiowałyby ustaloną kolejność stosowania leków objętych programem.



### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania dla rytuksumabu. Oszczędności miałyby wynikać z wprowadzenia na rynek odpowiedników leku oryginalnego MabThera (rytuksymab), któremu wygasa prawo ochrony patentowej.



### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia ŁZS, w tym także rekomendacje polskie:

- Tłustochowicz 2016 (Polska);

- American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis, ACR/NPF 2018 (Stany Zjednoczone);
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2018a, NICE 2018b; NICE 2017b, NICE 2017 (Wielka Brytania)
- European League Against Rheumatism, EULAR 2015 (europejskie);
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA 2016 (międzynarodowe).

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.

Zgodnie z polskimi zaleceniami z 2016 r. 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.

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 łuszczykowego 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 przeciwwskazań 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania tofacytynibu w leczeniu pacjentów z ŁZS, w tym:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018), Wielka Brytania;
- Haute Autorité de Santé (HAS 2018), Francja;
- Scottish Medicines Consortium (SMC 2018), Szkocja;
- Gemeinsame Bundesausschuss (GBA 2018), Niemcy.

W rekomendacjach pozytywnych NICE 2018 i HAS 2018 tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja leczenia aktywnej postaci ŁZS u pacjentów dorosłych po nieadekwatnej odpowiedzi/nietolerancji DMARD. W rekomendacji pozytywnej warunkowej SMC 2018 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. W decyzji GBA 2018 wskazano, iż tofacytynib dostarcza niewielkiej dodatkowej korzyści u dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerowali wcześniejszej terapii 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xeljanz

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4596.2018.15.KZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5907636977100, w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 68/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacytynib) we wskazaniu: „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.24.2019; data ukończenia: 25.07.2019 r.