



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 68/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku

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

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne 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

Problem decyzyjny

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.

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.

Dowody naukowe

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 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.

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.

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

W odniesieniu do leku ma zastosowanie informacja na temat bezpieczeństwa stosowania.

Zgodnie z porównaniem tofacytynibu do innych aktywnych komparatorów ujętych w publikacji Lu 2019, wykazana została jego niska skuteczność względem aktywnych komparatorów.

Problem ekonomiczny

[Redacted]

[Redacted]

Główne argumenty decyzji

Zgodnie z porównaniem tofacytynibu do innych aktywnych komparatorów ujętych w publikacji Lu 2019, wykazana została jego niska skuteczność względem innych aktywnych komparatorów.

Lek mógłby być potencjalnie włączony do systemu refundacji po obniżeniu jego ceny [Redacted]

[Redacted].

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.24.2019 „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)«”. Data ukończenia: 25 lipca 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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