



Rekomendacja nr 110/2022

z dnia 22 listopada 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacytynib)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), tabletki powlekane, 5 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05907636977100 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Analizę kliniczną oparto na wynikach metaanalizy sieciowej, w której pośrednio porównywano tofacytynib z lekami z grupy inhibitorów TNF, IL-17 i JAK.

W zakresie oceny skuteczności wynik

- istotny statystycznie na korzyść tofacytynibu (TOF) uzyskano w przypadku 1 punktu końcowego - zmiany wyniku BASMI dla porównania TOF z golimumabem (GOL).

- istotnie statystycznie na niekorzyść TOF – uzyskano w przypadku 4 punktów końcowych w 7 porównaniach z komparatorami - zmiany wyniku BASDAI dla porównania TOF z GOL i iksekizumabem (IFX), zmiany wyniku oceny BASMI dla porównania z etanerceptem (ETA) i IFX, dla oceny białka c-reaktywnego (CRP/hsCRP) dla porównania TOF z adalimumabem (ADA) i ETA oraz dla oceny jakości życia wg skali SF-36 PCS dla porównania TOF z IFX.

W przypadku pozostałych porównań i punktów końcowych różnice pomiędzy TOF vs komparatory nie były istotne statystycznie, a w części porównanie nie było możliwe do przeprowadzenia.

Analiza wyników metaanalizy w zakresie bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs).

Należy także podkreślić, że metaanaliza sieciowa charakteryzuje się ograniczeniami związanymi z heterogenicznością badań do niej włączonych (np. różne okresy obserwacji,

różne okresy odcięcia danych do oceny głównych punktów końcowych, różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia), które wpływają na wiarygodność jej wyników.

Odnalezione najnowsze wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania leków z grupy kinaz janusowych, do których należy tofacytynib, jako opcji terapeutycznej równorzędnej do TNFi i IL-17i, u pacjentów z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo leczenia konwencjonalnego. Jednocześnie wskazano, iż obecną praktykę stanowi rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF i IL17. W zaleceniach podkreślono również brak danych w zakresie długoterminowej oceny bezpieczeństwa terapii JAKi, wskazując przy tym na ostrożność stosowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym i chorobami nowotworowymi.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, [REDAKTOWANE], stosowanie TOF jest droższe niż stosowanie wszystkich komparatorów uwzględnionych w analizie. [REDAKTOWANE] stosowanie TOF skutkowałoby [REDAKTOWANE] kosztów w porównaniu z: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, sekukinumabem, certolizumabem pegol. Natomiast stosowanie TOF prawdopodobnie byłoby [REDAKTOWANE] w porównaniu z: golimumabem, iksekizumabem, upadacytynibem ([REDAKTOWANE] w przypadku porównania zakładającego [REDAKTOWANE] oraz komparatorem uśrednionym uwzględniającym nowsze leki w programie (CER, GOL, IXE i SEK). Dla porównania z upadacytynibem, przyjmując założenie, że koszt UPA będzie na poziomie kosztu TOF, szacowany koszt inkrementalny pozostaje neutralny.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [REDAKTOWANE] zarówno w I., jak i w II. roku refundacji [REDAKTOWANE]

Mając na uwadze powyższe, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości oraz możliwość rozszerzenia opcji terapeutycznych dla pacjentów z ZZSK Prezes Agencji sugeruje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz, pod warunkiem [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), tabletki powlekane, 5 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05907636977100, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowej 1193.0, Tofacytynib. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), należące do grupy spondyloartropatii zapalnych (SpA), to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznannej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący

do ich stopniowego usztywnienia. ZZSK może przebiegać z objawami zapalenia jelit oraz błony naczyniowej oka.

Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności ok. 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.

Liczba pacjentów w Polsce szacowana jest na ok. 150 tys. Choroba rozpoczyna się przed 40. r.ż., ale w większości przypadków pierwsze jej objawy pojawiają się przed 30.r.ż.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, tj. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), w przypadku niepowodzenia terapii standardowej (NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne) zalecają stosowanie leczenia celowanego, wskazując na leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF (TNFi, tj. infliksymab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab) lub inhibitorów IL-17 (IL-17i, tj. sekukinumab, iksekizumab) oraz na leki syntetyczne z grupy inhibitorów JAK (JAKi, tj. tofacytynib, upadacytynib). Najnowsze wytyczne wskazują na leki z grupy inhibitorów kinaz janusowych (JAKi) jako opcja terapeutyczna równorzędna do TNFi i IL-17i, u pacjentów z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo leczenia konwencjonalnego.

Wg ekspertów klinicznych lekami pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu ZZSK są NLPZ. W przypadku nieskuteczności NLPZ stosuje się również leki z grupy TNFi (adalimumab, certolizumab pegol, infliksymab, etanercept, golimumab), IL-17i (sekukinumab, iksekizumab) oraz JAKi (upadacytynib).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz.111), obecnie ze środków publicznych w programie lekowym B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” finansowane są adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, upadacytynib.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii przyjął leki refundowane w PL B.36, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, upadacytynib, iksekizumab.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK.

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

- w skojarzeniu z metotreksatem 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 (ang. DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*). Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie;
- w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na

wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD);

- w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca;
- w leczeniu aktywnej 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;
- w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego) oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku.

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.

Ze względu na

badania:

dla ocenianej interwencji:

- tofacytynib: TOF vs PLC:

- Deodhar 2021 (publikacje: Deodhar 2021, Navarro-Compan 2022) – wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy, z grupą kontrolną. Do badania włączono 270 pacjentów, w tym 134 do grupy TOF5 i 136 do grupy PLC. Okres obserwacji to 16 tyg. fazy podwójnie zaślepionej (TOF vs. PLC), 32 tyg. otwartej fazy (TOF) oraz 28 tyg. obserwacji *follow-up*;

- van der Heijde 2017 (publikacje: van der Heijde 2017, Maksymowych 2018, Ogdie 2020) – wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie II fazy, z grupą kontrolną. Do badania włączono 207 pacjentów, w tym 51 do grupy PLC i po 52 do grup TOF2, TOF5, TOF10. Okres obserwacji to 12 tyg. fazy podwójnie zaślepionej i 4 tyg. obserwacji *wash-out*.

Przedstawiono wyniki dla tofacytynibu stosowanego w dawce 5 mg dwa razy dziennie (TOF5) - dawkowanie TOF w ZZSK zgodnie z ChPL Xeljanz.

Ryzyko występowania błędu systematycznego wg RoB2 w ww. badaniach oceniano na niskie we wszystkich ocenianych domenach.

Szczegółowe wyniki ww. badań randomizowanych zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA OT.4231.36.2022).

dla komparatorów:

- inhibitory JAK:
 - upadacytynib: UPA15 vs PLC (publikacja van der Heijde 2019);
- leki anty-TNF:
 - adalimumab: ADA40 vs PLC (publikacje: van der Heijde 2006, Hu 2012, Huang 2014; Lambert 2007); ADA40 vs IXE80 Q4W vs PLC (publikacja van der Heijde 2018);
 - certolizumab pegol: CERT200 vs CERT400 vs PLC (publikacja Landewé 2014);
 - etanercept: ETA25 Q2W vs SSZ (publikacja Braun 2011); ETA2 Q2W vs PLC (publikacje: Barkham 2010, Calin 2004, Enbrel AS, Gorman 2002); ETA25 Q2W vs ETA50 QW vs PLC (publikacja van der Heijde 2006a); ETA50 QW vs IFX5 (publikacja Giardina 2010);
 - golimumab: GOL50 vs PLC (publikacje: Bao 2014, Inman 2008);
 - infliksymab: IFX5 vs PLC (publikacje: van der Heijde 2005 Braun 2002);
- leki anty-IL-17:
 - sekukinumab: SEC150 vs PLC (publikacje: Baeten 2015, Sieper 2017, Kivitz 2018, Huang 2020);
 - iksekizumab: IXE80 Q4W vs PLC (publikacja Deodhar 2019).

W metaanalizie uwzględniono jedynie wybrane ramiona z badań, w których dawkowanie było zgodne z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia ZZSK.

W ocenie punktów końcowych wykorzystano następujące skale i kwestionariusze:

- ASAS (*The Assessment of SpondyloArthritis International Society*) - ocena odpowiedzi na leczenie przeciwreumatyczne oceniające poprawę w zakresie aktywności choroby. Podstawę stanowi ocena czterech domen: ocena czynnościowa za pomocą narzędzia BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*); ocena bólu kręgosłupa w skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*) lub wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*); ocena ruchomości kręgosłupa (m.in. BASMI, ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*); całościowej oceny choroby przez pacjenta (PtGA, ang. *Patient Global Assessment of Disease*), w skali NRS lub VAS. Na ich podstawie wyróżnia się punkty końcowe, które ocenia się z wykorzystaniem powyższych domen oraz dodatkowych składowych: ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6, częściowej remisji wg ASAS;
- ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) - wskaźnik aktywności zapalenia stawów kręgosłupa składający się z 5 domen: całkowity ból pleców, całościowa ocena choroby przez pacjenta (ang. *Patient Global Assessment of Disease*), ból i obrzęk obwodowy, czas trwania sztywności porannej i hsCRP (białko C-reaktywne o wysokiej czułości, ang. *gh Sensitivity C-Reactive Protein*) [mg/l]. Im niższą wartość w skali ASDAS osiąga pacjent tym mniejsza aktywność choroby i skuteczniejsze jest zastosowane leczenie;
- BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) - 6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny nasilenia 5 głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi, którego wyniki zgłaszane są przez chorych. Wynik mieści się w zakresie od 0 (brak aktywności choroby) do 10 (bardzo aktywna choroba);
- ASQoL (*The Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) - służy do oceny jakości życia pacjentów z ZZSK, oceniając stopień ograniczenia, jakiego doświadcza pacjent w codziennych czynnościach, poziom

bólu i zmęczenia oraz wpływ na stan emocjonalny pacjenta. Wynik uzyskiwany przez chorego zawiera się w zakresie 0-18, gdzie wyższy wynik wskazuje na gorszą jakość życia;

- SF-36v2 (*Short Form – 36 Health Survey Questionnaire*) - standaryzowana ankieta służąca do mierzenia jakości życia związanego ze zdrowiem (HRQoL, ang. *Health-related quality of life*), składająca się z 36 pytań. Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.

Analiza sieciowa uwzględniała istotne klinicznie punkty końcowe takie jak: odpowiedź wg kryteriów ASAS (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6), odpowiedź wg kryteriów BASDAI (BASDAI50, BASDAI), ocena czynnościowa BASFI, ocena ruchomości kręgosłupa BASMI, marker stanu zapalnego CRP/hsCRP, aktywność osiowej spondyloartropatii ASDAS, jakość życia (SF-36 PCS – komponenta fizyczna, ASQoL), zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia (SAEs, ang. *Serious Adverse Events*).

W porównaniu pośrednim obliczano ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking*), który jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1).

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona metaanaliza sieciowa wśród populacji ogółem wykazała istotne statystycznie różnice: na korzyść TOF w porównaniu z GOL w zakresie:

- poprawy wyniku oceny BASMI dla porównania TOF5 vs GOL50: MD=-0,24 (95% CrI: -0,44; -0,04) na korzyść TOF;

na niekorzyść TOF w porównaniu z GOL, ETA, ADA, IFX dla:

- pogorszenia wyniku kwestionariusza BASDAI dla porównania TOF5 vs GOL50: MD=0,87 (95% CrI: 0,16; 1,58) oraz dla porównania TOF5 vs IFX5: MD=1,70 (95% CrI: 0,83; 2,56) na niekorzyść TOF;
- pogorszenia wyniku oceny BASMI dla porównania TOF5 vs ETA50: MD=0,26 (95% CrI: 0,07; 0,45) oraz dla porównania TOF5 vs IFX5: MD=0,66 (95% CrI: 0,25; 1,08) na niekorzyść TOF;
- wzrostu białka c-reaktywnego (CRP/hsCRP) po zastosowaniu TOF dla porównania TOF5 vs ADA40: MD = 11,18 (95% CrI: 0,52; 21,15) i TOF5 vs ETA50: MD = 12,78 (95% CrI: 0,55; 24,92);
- pogorszenia jakości życia wg skali SF-36 PCS po zastosowaniu TOF dla porównania TOF5 vs IFX5: MD = -8,17 (95% CrI: -13,31; -3,67).

Wyniki metaanalizy sieciowej w populacji ogółem nie wykazały istotnie statystycznie różnic:

- w szansie uzyskania odpowiedzi ASAS20 dla porównania TOF w dawce 5 mg z innymi stosowanymi terapiami. Porównania nie przeprowadzono dla ETA w dawce 25 mg oraz SEC w dawce 300 mg;
- w szansie uzyskania odpowiedzi ASAS40 dla porównania TOF w dawce 5 mg z innymi stosowanymi terapiami. Porównania nie przeprowadzono dla ETA w dawce 25 mg oraz SEC w dawce 300 mg;
- w szansie uzyskania odpowiedzi ASAS5/6 dla porównania TOF w dawce 5 mg z innymi stosowanymi terapiami (analiza była możliwa dla CERT w dawce 200 mg i 400 mg, ADA w dawce 40 mg, ETA w dawce 50 mg i SEC w dawce 150 mg). Porównania nie przeprowadzono dla UPA w dawce 15 mg, ETA w dawce 25 mg, GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg, SEC w dawce 300 mg oraz IXE w dawce 80 mg podawanego co 4 tygodnie;
- w zmianie wyniku BASDAI50 dla porównania TOF w dawce 5 mg z innymi stosowanymi terapiami. Porównania nie przeprowadzono dla ETA w dawce 25 mg oraz SEC w obu dawkach (150 mg i 300 mg);

- w zmianie wyniku BASDAI dla porównania TOF w dawce 5 mg z większością stosowanych terapiami (poza porównaniami TOF5 vs GOL50 i TOF5 vs IFX5, gdzie uzyskano wyniki IS). Porównania nie przeprowadzono dla UPA (15 mg), ETA w dawce 25 mg oraz SEC w dawce 300 mg;
- w zmianie wyniku BASFI dla porównania TOF w dawce 5 mg z innymi stosowanymi terapiami. Nie przeprowadzono analizy dla ETA w dawce 25 mg oraz SEC w obu dawkach (150 mg i 300 mg);
- w zmianie oceny BASMI dla porównania TOF w dawce 5 mg z większością stosowanych terapiami (poza porównaniami TOF5 vs GOL50, TOF5 vs ETA50, TOF5 vs IFX5, gdzie uzyskano wyniki IS). Nie przeprowadzono porównania dla IXE w dawce 80 mg podawanego co 4 tygodnie, ETA w dawce 25 mg oraz SEC w obu dawkach (150 mg i 300 mg);
- w zmianie wyniku skali ASDAS dla porównania TOF w dawce 5 mg z innymi stosowanymi terapiami (ADA 40, CERT 200 i 400 (dwa schematy), IXE Q4W, UPA 15, ETA 50). Porównania nie przeprowadzono dla ETA w dawce 25 mg, GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg oraz SEC w obu dawkach (150 mg i 300 mg);
- w zmianie wyniku stężenia CRP/hsCRP dla porównania TOF w dawce 5 mg z większością stosowanych terapiami (poza porównaniami TOF5 vs ADA40, TOF5 vs ETA50, gdzie uzyskano wyniki IS). Nie przeprowadzono porównania dla ETA w dawce 25 mg, SEC w dawce 300 mg oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg);
- w zmianie wyniku ASQoL dla porównania TOF w dawce 5 mg z innymi stosowanymi terapiami (ETA50, ADA40, SEC150, UPA15). Nie przeprowadzono porównania dla ETA w dawce 25 mg, GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg, SEC w dawce 300 mg, IXE w dawce 80 mg podawanego co 4 tygodnie oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg);
- w zmianie wyniku skali SF-36 PCS dla porównania TOF w dawce 5 mg z większością stosowanych terapiami (poza porównaniami TOF5 vs IFX5, gdzie uzyskano wyniki IS). Porównania nie przeprowadzono dla UPA 15 mg, ETA w dawce 25 mg, SEC w dawce 300 mg, oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg).

Bezpieczeństwo

Wyniki metaanalizy sieciowej w populacji ogółem nie wykazały istotnych statystycznie różnic:

- w ocenie ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs między TOF a 3 komparatorami (UPA15, SEC150 i ETA50). Porównanie nie było dostępne dla ADA w dawce 40 mg, ETA w dawce 25 mg, GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg, SEC w dawce 300 mg, IXE w dawce 80 mg podawanego co 4 tygodnie oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg). W rankingu terapii TOF zajął 3. miejsce, za UPA i PLC (SUCRA: 51,4%);
- w ocenie ryzyka wystąpienia SAEs między TOF a 4 komparatorami (SEC150, UPA 15, IXE 44W, ADA 40). Nie przeprowadzono porównania dla ETA w obu dawkach (25 mg i 50 mg), GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg, SEC w dawce 300 mg oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg). W rankingu terapii TOF zajął 5. miejsce (SUCRA: 45,1%).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) w dniu 28 października 2022 r. opublikowano zalecenie dotyczące bezpieczeństwa pacjentów stosujących inhibitory kinaz janusowych w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych. Komitet ds. bezpieczeństwa EMA zalecił środki mające na celu minimalizację ryzyka wystąpienia działań niepożądanych takich jak: zaburzenia sercowo-naczyniowe, zakrzepy, nowotwory i poważne infekcje.

Zgodnie z ChPL Xeljanz najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: zapalenie płuc, grypa, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, limfopenia, niedokrwistość, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, kaszel, ból

brzucha, wymioty, biegunka, nudności, nieżyt błony śluzowej żołądka, niestrawność, wysypka, ból stawów, obrzęk obwodowy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Z uwagi na brak badań klinicznych bezpośrednio oceniających porównanie tofacytynibu z uwzględnianymi komparatorami aktywnymi, konieczne było wykonanie porównania pośredniego, co wiąże się z ograniczeniami wynikającymi z konieczności przyjęcia założeń o zgodności populacji/metodyki odnalezionych badaniach;
- Zakres porównania pośredniego był ograniczony dostępnością analizowanych danych – w szczególności, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie dla dwóch punktów końcowych: oceny ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs oraz ryzyka wystąpienia SAEs;
- Nie odnaleziono obserwacyjnych badań klinicznych, w tym prób prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, co ogranicza możliwość oceny tofacytynibu w szerszym ujęciu, poza ramami badań eksperymentalnych;
- Odnalezione badania różniły się okresami obserwacji. Całkowite okresy obserwacji wahały się w badaniach od 12 tygodni (Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, van der Heijde 2006a) do 5 lat (Lambert 2007). Odcięcie danych do oceny głównego punktu końcowego (najczęściej ASAS20 lub ASAS40) następowało w 12., 14., 16. lub 24. tygodniu. W niektórych badaniach po ocenie głównego punktu końcowego pacjenci z grup PLC mogli przejść na stosowanie aktywnego leczenia (faza niezaślępiona);
- Najczęściej ocenianymi punktami końcowymi w badaniach włączonych do NMA były ASAS20 i BASDAI w analizie skuteczności oraz AEs w analizie bezpieczeństwa. Część punktów końcowych wybranych do analizy w ramach NMA nie była oceniana we wszystkich włączonych badaniach;
- Populacje włączone do badań różniły się między sobą;
- W większości badań wymagano utrzymywania się aktywności choroby z powodu nieskuteczności lub nietolerancji NLPZ (po określonym czasie stosowania lub dawce). Większość badań miała również opisane warunki włączenia do badania pod kątem uprzedniego stosowania innych leków;
- W analizowanych badaniach dopuszczono możliwość zmiany stosowanego leczenia („early escape”), w celu szybszego otrzymania aktywnego leczenia w przypadku chorych z grup PLC lub w przypadku pacjentów z ramion interwencji leczenia aktywnego w wyższej dawce, co potencjalnie różnicowało analizowane badania z uwagi na sposób prowadzenia takiej procedury – niemniej jednak, w obliczeniach porównania pośredniego dla wszystkich badań uwzględniono wyłącznie ocenę pacjentów przed możliwością zmiany interwencji;
- Mała liczebność grup w badaniu van der Heijde 2017 (po około 50 pacjentów) dla TOF utrudniała interpretację potencjalnie interesujących analiz podgrup;
- Pacjenci włączani do badania van der Heijde 2017 byli zobowiązani do wykazania z góry określonego poziomu aktywności choroby w momencie włączenia do badania, jednak nie wymagano od nich wcześniej określonego poziomu CRP (aktywności zapalnej), co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Jednak w tym badaniu uwzględniono populację typową dla ZZSK, a dotychczasowe badania z TNFi w populacji ZZSK na ogół nie wymagały wysokiego CRP podczas skringingu;
- Między badaniami włączonymi do metaanalizy sieciowej występowały różnice, które wpływają na wiarygodność oszacowań.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy minimalizacji kosztów (CMA) w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty interwencji i komparatorów, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia towarzyszącego i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów w drugim roku leczenia.

Stosowanie tofacytynibu (TOF) porównano z lekami dostępnymi w PL B.36, tj. upadacytynibem (UPA), adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CERT), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (IFX), sekukinumab (SEC) oraz iksekizumab (IXE), u pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Dodatkowo, przeprowadzono porównanie TOF z komparatorem „uśrednionym” w ramach którego, uwzględniono leki nowsze, dla których płatnik zaakceptował wyższy poziom kosztów leczenia: CERT, GOL, SEC oraz IXE.

Zgodnie z oszacowaniami całkowity koszt stosowania tofacytynibu w 2-letnim horyzoncie czasowym wynosi [redacted] w wariancie [redacted]

W [redacted] stosowanie tofacytynibu (TOF) wiązałoby się z wyższymi kosztami niż stosowanie wszystkich komparatorów uwzględnionych w analizie. Zakres kosztów inkrementalnych w tym wariancie analizy zawierał się w przedziale od [redacted] w porównaniu z golimumabem do [redacted] w porównaniu z adalimumabem.

W wariancie [redacted] wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że stosowanie TOF wiązałoby się z wyższymi kosztami w porównaniu z: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, sekukinumabem, certolizumabem pegol. Stosowanie TOF byłoby natomiast tańsze w porównaniu z: golimumabem, iksekizumabem oraz komparatorem uśrednionym uwzględniającym nowsze leki w programie. W przypadku porównania z upadacytynibem, przyjmując, że koszt UPA będzie na poziomie kosztu TOF, przewidywana refundacja TOF pozostaje bez wpływu na wydatki

płatnika publicznego. Jednocześnie tofacytynib w porównaniu z UPA będzie

największe oszczędności na korzyść tofacytynibu odnotowano w przypadku porównania z golimumabem a inkrementalne w porównaniu z adalimumabem

Urzędowa cena zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi od porównania z ADA do dla porównania z GOL.

Oszacowane ceny progowe są niższe od proponowanej ceny zbytu netto ocenianej technologii ceny progowe są niższe od ceny proponowanej dla porównań z: adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem, infliksimabem, sekukinumabem i wyższe od proponowanej ceny dla porównań z: golimumabem, iksekizumabem, oraz nowszymi lekami (komparator uśredniony: certolizumab, golimumab, iksekizumab i sekukinumab).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki podstawowej analizy ekonomicznej w obu wariantach ma przyjęcie założenia

Z kolei największy wpływ na wielkości kosztów inkrementalnych ma przyjęcie

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności w zakresie przyjętych efektywnych cen komparatorów, uwzględnionego dawkowania, oszacowania wartości kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów leczenia towarzyszącego.

Należy również podkreślić, w analizie uwzględniono

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 2022 r., poz. 463, 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 randomizowanych badań (RCT) wskazujących na wyższość tofacytynibu (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) wobec komparatorów, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. adalimumabu wynosi

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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Xeljanz spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted], natomiast w [redacted] zarówno w I., jak i w II. roku refundacji [redacted]

W ramach analizy wrażliwości największy wpływ na [redacted] kosztów inkrementalnych ma przyjęcie scenariusza zakładającego przejmowanie udziałów w rynku przez TOF względem wyłącznie starszych terapii, tj. ADA, ETA oraz IFX – ww. założenie powoduje [redacted] kosztów inkrementalnych o [redacted]

Natomiast największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych ma przyjęcie scenariusza uwzględniającego liczebność populacji na podstawie portalu *Statystyki NFZ* – [redacted] oraz scenariusza zakładającego przejmowanie udziałów w rynku przez TOF względem wyłącznie nowych terapii, tj. UPA, CERT, GOL, IXE oraz SEC – [redacted] kosztów inkrementalnych [redacted]

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są:

- Dostępne dane nie pozwalają na oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie, będących w trakcie rozpoczętej wcześniej terapii oraz pacjentów otrzymujących ostatnią dawkę i kończących leczenie, co skutkuje trudnościami z ustaleniem liczby nowych pacjentów, rozpoczynających terapię tofacytytibem oraz precyzyjnym określeniem czasu trwania poszczególnych terapii;
- Prognozowanie dotyczące udziałów poszczególnych terapii ZZSK, w tym TOF, jest utrudnione, z uwagi na szerokie spektrum dostępnych terapii w przypadku rozważanej populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Uwagi ekspertów do opisu programu lekowego przedstawiono w analizie weryfikacyjnej.

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 analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego polegające na

Prognozowane oszczędności uzyskane poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania wynoszą ok. [redacted] środki przewyższają wydatki oszacowane w analizie wpływu na budżet o [redacted] (1. rok) [redacted] (2. rok).

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- The Assessment of SpondyloArthritis International Society / European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR) 2022 (międzynarodowe);
- French Society for Rheumatology (SFR) 2022 (Francja);
- Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) 2021 (Stajszczyk 2021);
- The American College of Rheumatology/ The Spondylitis Association of America / The Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SAA/SPARTAN) 2019 (USA).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów chorych na ZZSK, w przypadku niepowodzenia terapii standardowej (NLPZ) lub DMARD, zaleca się stosowanie leczenia celowanego wskazując na leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF (TNFi, tj. infliksymab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab) lub inhibitorów IL-17 (IL-17i, tj. sekukinumab, iksekizumab).

Wytyczne ACR/SAA/SPARTAN 2019 u chorych na ZZSK z zapaleniem stawów obwodowych, u których terapia NLPZ i TNFi jest nieskuteczna oraz istnieją przeciwwskazania do ich stosowania zalecają stosowanie sulfasalazyny, metotreksanu lub tofacytynib (TOF). Jednak wskazują na stosowanie TOF najwcześniej w 3. linii leczenia, w drugiej kolejności po IL-17i (sekukinumab, iksekizumab).

Najnowsze wytyczne (ASAS/EULAR 2022; SFR 2022) dotyczące leczenia spondyloartropatii osiowej, wskazują leki z grupy kinaz janusowych (JAK, ang. *Janus-activated kinases*) jako opcję terapeutyczną równorzędną do TNFi i IL-17i, u pacjentów z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo leczenia konwencjonalnego. Natomiast zaleca się rozpoczęcie terapii od inhibitorów TNF, a w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po 3 miesiącach zmianę leku na inny spośród terapii celowanych. Jednocześnie w opracowaniu ASAS/EULAR 2022 wskazano, iż ze względu na najdłuższe doświadczenia w stosowaniu i najwięcej danych dotyczących bezpieczeństwa obecną praktykę stanowi rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF i IL17. W zaleceniach podkreślono również brak danych w zakresie długoterminowej oceny bezpieczeństwa terapii JAKi, wskazując przy tym

na ostrożność stosowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym i chorobami nowotworowymi.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje: niemiecka G-BA 2022 oraz szkocką SMC 2022.

W rekomendacji G-BA wskazano na brak dowodów na dodatkową korzyść kliniczną stosowania tofacytynibu w porównaniu z aktywnymi komparatorami, natomiast w rekomendacji SMC zwrócono uwagę na istotną poprawę objawów choroby w porównaniu z placebo w badaniach klinicznych fazy II. i III.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Xeljanz jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1598.2022.13.RBO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05907636977100 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” 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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr xx/2022 z dnia 22 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”;
2. Raport nr: OT.4231.36.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9 listopada 2022 r.