



## Rekomendacja nr 123/2022

z dnia 12 grudnia 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Jyseleca (filgotynib) w ramach programu lekowego:

**„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Jyseleca (filgotynib) w istniejącym programie lekowym: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

#### Uzasadnienie rekomendacji

Skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania filgotynibu oceniano w porównaniu bezpośrednim względem placebo oraz w porównaniach pośrednich względem wybranych, refundowanych komparatorów.

Włączone do analizy przeglądy systematyczne (Lasa 2021 i Li 2022), w których przeprowadzono porównania pośrednie, wskazują, iż filgotynib (FIL) cechuje

- istotnie statystycznie niższa skuteczność FIL względem infliksymabu (IFX) - odnotowano przewagę IFX nad FIL dla punktu końcowego remisja kliniczna w populacji ogólnej oraz w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego
- brak różnic istotnych statystycznie względem IFX dla punktu końcowego poprawa endoskopowa w populacji ogólnej oraz w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego
- brak różnic istotnych statystycznie względem tofacytynibu (TOF), wedolizumabu (WED), ustekinumabu (UST) dla punktu końcowego remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, w populacji ogólnej, w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego oraz w populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym.

Należy zaznaczyć, że badania pierwotne włączone do przeglądów systematycznych cechuje znaczna heterogeniczność, stąd istnieje niepewność co do rzeczywistej relatywnej efektywności klinicznej FIL w leczeniu pacjentów z WZJG w porównaniu z komparatorami, dostępnymi w programie lekowym B.55, takimi jak infliksymab, ustekinumab, wedolizumab i tofacytynib.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących filgotynib z wybranymi, refundowanymi komparatorami. W związku z powyższym przedstawiono wyniki porównań pośrednich na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych.

Ponadto, zgodnie z oszacowaniami, stosowanie filgotynibu w miejsce ww. leków z programu B.55, jest [REDAKTOWANE]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. [REDAKTOWANE]

### **Problem zdrowotny**

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków, do powstania owrzodzeń. Przebiega najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji.

WZJG nie ma całkowicie wyjaśnionej etiologii, ale wiadomo, że w etiopatogenezie tej choroby biorą udział czynniki genetyczne i środowiskowe.

Choroba występuje na całym świecie, ale znacznie częściej w rozwiniętych krajach Europy oraz Ameryki Północnej. Wskaźnik zapadalności w Europie wynosi ok. 10/100 000 mieszkańców/rok. Większość przypadków diagnozowana jest u nastolatków lub u młodych dorosłych, a szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat. Brakuje jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, ale w raporcie IZWOZ 2017 podano, że liczba chorych w naszym kraju wynosi około 35-40 tys. Z danych Ministerstwa Zdrowia wynika, że w 2019 r. współczynnik DALY (ang. disability adjusted life-years, lata życia skorygowane niesprawnością) obliczony dla populacji kobiet i mężczyzn w Polsce dla nieswoistych zapaleń jelit wyniósł 3,47%.

Rokowanie, bez wykonania proktokolektomii, jest niepomyślne. Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną (najczęstsze powikłanie, ok.13% chorych), ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego, będący odległym skutkiem choroby (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako technologie alternatywne dla terapii filgotynibem (FIL) Wnioskodawca wskazał tofacytynib (TOF), wedolizumab (WED), ustekinumab (UST) i infliksymab (IFX) stosowane w programie lekowym B.55. Komparatorem szczególnej uwagi ze względu na taki sam mechanizm działania i taką samą drogę podania jak wnioskowana technologia medyczna jest tofacytynib (TOF).

Wybór komparatorów jest właściwy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Filgotynib jest odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK), które są wewnątrzkomórkowymi enzymami, przekazującymi sygnały komórkowe w szlaku JAK-STAT.

Zgodnie z ChPL, do wskazań rejestracyjnych należą:

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego  
w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.
- Reumatoidalne zapalenie stawów  
w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwrzecznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX)

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Jyseleca.

### **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 brak odnalezionych badań o najwyższym stopniu wiarygodności oraz badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania FIL względem IFX, TOF, UST, WED w ocenianym wskazaniu do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową Lasa 2021 oraz Li 2022, w których przeprowadzono porównanie pośrednie. Celem pracy Lasa 2021 było oszacowanie względnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania biologicznych oraz drobnocząsteczkowych leków u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, włączono 29 badań, w 23 spośród 29 badań oceniano efekty terapii indukującej za pomocą leków biologicznych lub drobnocząsteczkowych, a w 22 badaniach oceniano efekty leczenia podtrzymującego. W pracy Li 2022 oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania różnych inhibitorów JAK u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Włączono 7 badań RCT, porównano inhibitory JAK w zatwierdzonych na rynku dawkach z innymi inhibitorami JAK lub z grupą kontrolną (definiowaną jako placebo lub brak leczenia)
- wyniki badania rejestracyjnego SELECTION (dotyczące porównania FIL względem placebo),
- 2 abstrakty konferencyjne Lu 2021 z wynikami porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej FIL względem wybranych komparatorów,
- abstrakt konferencyjny Panaccione 2022 zawierający wyniki metaanalizy sieciowej efektów klinicznych stosowania leków ukierunkowanych molekularnie, w tym FIL,
- abstrakty konferencyjne Lu 2021 i Lu 2022 zawierające wyniki pośredniego porównania FIL z odpowiednio: WED oraz TOF (z wykorzystaniem wspólnego komparatora placebo)
- 2 nieopublikowane opracowania wtórne będące metaanalizami sieciowymi, zawierającymi pośrednie porównanie FIL z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów chorych na WZJG, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia biologicznego oraz u pacjentów poddanych wcześniej terapii za pomocą leków biologicznych.

Wnioskodawca dokonał oceny metodologii włączonych do analizy przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II. Metaanaliza sieciowa Lasa 2021 otrzymała ocenę wysoką, przeglądy systematyczne D'Amico 2021 oraz Olivera 2020 zostały ocenione jako krytycznie niskiej jakości.

Badanie Li 2022 zostało ocenione przez Agencję narzędziem AMSTAR II jako badanie o krytycznie niskiej jakości metodologicznej, wnioskodawca nie przeprowadził oceny.

Ponadto Wnioskodawca dokonał oceny ryzyka błędu systematycznego dla rejestracyjnego badania SELECTION zgodnie z procedurą Cochrane Handbook. We wszystkich ocenianych kategoriach wskazano na niskie ryzyko błędu systematycznego.

### *Skuteczność*

Lasa 2021- populacja ogólna

#### *Remisja kliniczna*

Uzyskane wyniki dla remisji klinicznej w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,12 [95% CI: 1,34; 3,35]; p=0,001) oraz na istotną statystycznie niższą skuteczność FIL (200 mg) vs IFX (OR=0,56 [95% CI: 0,32; 0,97]) w populacji ogólnej.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów, tj. TOF, UST, WED w populacji ogólnej.

#### *Poprawa endoskopowa*

Wyniki wskazały na istotną statystycznie wyższość FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,82 [95% CI: 1,30; 6,12]; p=0,009). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów, tj. IFX, TOF, UST, WED w populacji ogólnej.

### *Utrzymanie remisji klinicznej*

Wyniki dla utrzymania remisji klinicznej w badaniach z randomizacją wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=4,68 [95% CI: 2,34; 9,33]; p=0,0001). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów, tj. TOF, UST, WED oraz s.c. WED w tożsamej populacji.

### *Utrzymanie poprawy endoskopowej*

W kwestii utrzymania poprawy endoskopowej w badaniach z randomizacją wyniki wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,82 [95% CI: 1,13; 7,03]; p=0,03). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie względem pozostałych komparatorów, tj. TOF, UST, WED w tożsamej populacji.

### *Utrzymująca się remisja wolna od GKS (glikokortykosteroidów)*

Uzyskane wyniki dla utrzymującej się remisji wolnej od GKS w badaniach z randomizacją wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=5,47 [95% CI: 1,55; 19,22]; p=0,008). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów, tj. TOF, UST, WED oraz WED s.c. w tożsamej populacji.

Łasa 2021- analiza w podgrupach

*w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego*

### *Remisja kliniczna*

Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36]). Ponadto wyniki porównania wskazują na istotną statystycznie niższą skuteczność FIL (200 mg) vs IFX (OR=0,52 [95% CI: 0,28; 0,98]) w tożsamej populacji. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów, tj. TOF, UST, WED w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego.

### *Poprawa endoskopowa*

Wyniki wskazują na istotną statystycznie wyższość FIL (200 mg) vs PLC (OR=3,68 [95% CI: 1,39; 9,72]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów, tj. IFX, TOF, UST, WED w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego.

*w populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym*

### *Remisja kliniczna*

Wyniki wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,93 [95% CI: 1,18; 7,22]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów, tj. TOF, UST, WED w tożsamej populacji.

### *Poprawa endoskopowa*

W kwestii poprawy endoskopowej w populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) vs PLC oraz względem pozostałych komparatorów, tj. TOF, UST, WED.

Li 2022

### *Remisja kliniczna*

Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,52 [95% CI: 0,34; 0,76]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem TOF (10 mg).

### *Remisja endoskopowa*

Uzyskane wyniki dla remisji endoskopowej wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,36 [95% CI: 0,16; 0,73]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem TOF (10 mg).

### *Wygojenie błony śluzowej jelita*

Uzyskane wyniki dla wygojenia błony śluzowej jelita wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,70]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem TOF (10 mg).

### *Bezpieczeństwo*

Lasa 2021

#### Zdarzenia niepożądane

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZIG (populacja ogólna) pomiędzy FIL vs PLC oraz względem pozostałych komparatorów tj. IFX, TOF, UST, WED.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZIG (populacja ogólna) pomiędzy FIL vs PLC oraz względem pozostałych komparatorów, tj. IFX, TOF, UST, WED.

Li 2022

#### Zdarzenia niepożądane

W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych pomiędzy FIL (200 mg) vs PLC (RR=1,05 [95% CI: 0,92; 1,19]) oraz względem TOF (10 mg) (RR=1,02 [95% CI: 0,86; 1,22]).

#### Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych (WDAEs)

W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy FIL (200 mg) vs PLC (RR=1,10 [95% CI: 0,56; 2,08]) oraz względem TOF (10 mg) (RR=0,91 [95% CI: 0,37; 2,28]).

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

D'Amico 2021

Wstępne dane pochodzące z fazy leczenia indukcyjnego, podtrzymującego, jak i otwartego badania typu long-term extension wykazały zbliżoną częstość występowania półpaśca, zakrzepicy żyłnej oraz ciężkich infekcji wśród chorych otrzymujących filgotynib oraz chorych przyjmujących placebo. Większość danych dotyczących skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu pochodzi z badań klinicznych obejmujących pacjentów z rozpoznaniem chorób o podłożu autoimmunologicznym. Wyniki badań na zwierzętach wskazały, że ekspozycja na filgotynib u niektórych samców może prowadzić do minimalnej lub umiarkowanej atrofii jąder/degeneracji najądrzy. Z tego też względu amerykańska agencja Food and Drug Administration wstrzymuje się z rejestracją preparatu w Stanach Zjednoczonych do czasu zbadania oddziaływania filgotynibu na parametry nasienia.

Olivera 2020

Wyniki wskazały na zwiększone ryzyko wystąpienia półpaśca wskutek terapii inhibitorami JAK, podczas gdy nie raportowano wzrostu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek innych działań niepożądanych

w porównaniu do podawania placebo. Należy podkreślić, że analiza w podgrupach wykazała wyższe ryzyko zakażenia wirusem półpaśca u pacjentów leczonych tofacytynibem lub barycytynibem niż wśród chorych otrzymujących filgotynib lub upadacytynib, przy czym różnice nie są znamienne statystycznie.

#### ChPL Jyseleca

Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas stosowania filgotynibu było zapalenie płuc. Podczas stosowania filgotynibu zgłaszano także zakażenia oportunistyczne (kandydoza przełyku i kryptokokoza), reaktywację zakażeń wirusowych, występowanie nowotworów złośliwych, zwiększenie parametrów lipidowych oraz zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną.

#### URPL, EMA i FDA

Na stronie URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów na temat oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib).

EMA wskazuje na poważne działania niepożądane obejmujące zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, zakrzepy krwi, nowotwory oraz poważne zakażenia.

FDA wyraziła obawy dotyczące ogólnego profilu korzyści do ryzyka filgotynibu w dawce 200 mg, w szczególności wpływu filgotynibu na parametry nasienia. Nie odnaleziono jednak oficjalnego komunikatu dot. powyższej informacji na stronie FDA, a ostatnie zmiany w zapisach ChPL Jyseleca dot. wpływu na płodność nie wskazują, aby stosowanie filgotynibu wywierało jakikolwiek wpływ na czynność jąder.

#### VigiBase (WHO)

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zakażenia i zarażenia (w tym COVID-19 – 27, półpasiec – 23, zakażenie dróg moczowych – 15); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym lek nieskuteczny – 30, złe samopoczucie – 16, zmęczenie – 15); zaburzenia żołądka i jelit (w tym nudności – 46, biegunka – 13, dyskomfort w jamie brzusznej – 8); zaburzenia układu nerwowego (w tym zawroty głowy – 45, ból głowy – 35, incydent mózgowo-naczyniowy – 3).

#### Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań pierwotnych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w ramach których porównywano by efekty kliniczne stosowania filgotynibu w analizowanym wskazaniu w bezpośrednim porównaniu do wybranych komparatorów, tj. tofacytynibu, infliksymabu, wedolizumabu lub ustekinumabu.

Wnioski w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu względem ww. komparatorów oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach metaanaliz sieciowych w opracowaniu Lasa 2021 i Li 2022.

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań obserwacyjnych, w tym opisów/serii przypadków dotyczących zastosowania filgotynibu u chorych na WZJG w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Ponadto, do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy sieciowej Lasa 2021, poza tofacytynibem, infliksymabem, wedolizumabem i ustekinumabem włączono szereg innych preparatów biologicznych i drobnocząsteczkowych, zarówno zarejestrowanych, jak i jeszcze niezarejestrowanych do stosowania w analizowanym wskazaniu. Jednym z kryteriów wykluczenia z badania rejestracyjnego SELECTION było wcześniejsze stosowanie inhibitorów JAK. UPL umożliwia leczenie pacjentów po niepowodzeniu leczenia TOF. Do badania SELECTION nie włączano także pacjentów po niepowodzeniu leczenia ustekinumabem, natomiast UPL umożliwia leczenie pacjentów po niepowodzeniu leczenia UST. Dla wskazanych wyżej subpopulacji brak jest bezpośrednich danych klinicznych dla stosowania FIL w leczeniu WZJG.

Należy również zaznaczyć, że pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu względem tofacytynibu, infliksymabu, wedolizumabu lub ustekinumabu przedstawione w publikacji Lasa 2021 miało charakter przeglądu systematycznego w metaanalizę sieciową (ang. mixed treatment comparison; MTC), w przypadku której wnioskowanie może zaburzać: heterogeniczność badań wewnątrz poszczególnych porównań parami i heterogeniczność pomiędzy poszczególnymi porównaniami parami.

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzieleniu ryzyka zaproponowano

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

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

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

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

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

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizy kosztów-konsekwencji (CCA). Filgotynib porównano z komparatorami dostępnymi w programie lekowym B.55 (leczenie dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), tj. infliksymabem, tofacytynibem, ustekinumabem, wedolizumabem. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz NFZ i świadczeniobiorców (perspektywa wspólna). Natomiast ze względu na tożsame wyniki obu perspektyw, wyniki przedstawiono bez podziału na ww. perspektywy. Horyzont czasowy analizy ustalono na 5 lat (okres, w którym manifestować się będą różnice w koszcie między interwencjami i w którym większość pacjentów zakończy leczenie daną substancją czynną w programie, oceniając na podstawie wyników zdrowotnych etap indukcji i ryzyka utraty odpowiedzi obserwowanych w warunkach polskich). W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego od 1 do 10 lat (zależny od okresu indukcji).

Zgodnie z oszacowaniami, stosowanie filgotynibu w miejsce ww. leków z programu B.55, stanowiących właściwy komparator jest

Koszt inkrementalny FIL dla poszczególnych komparatorów przedstawia się następująco:



- infliksymab - [REDACTED]
- tofacytynib - [REDACTED]
- ustekinumab - [REDACTED]
- wedolizumab - [REDACTED]

Cena zbytu netto produktu leczniczego Jyseleca, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatorów dla poszczególnych porównań wynosi:

- infliksymab - [REDACTED]
- tofacytynib - [REDACTED]
- ustekinumab - [REDACTED]
- wedolizumab - [REDACTED]

Analiza wrażliwości wykazała w większości scenariuszy stabilność wniosków z analizy podstawowej z perspektywy NFZ (wyniki analizy w perspektywie NFZ oraz wspólnej są zbieżne). Największe różnice w zakresie inkrementalnego kosztu terapii [REDACTED] stwierdzono w wariancie porównania:

vs tofacytynib: założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [REDACTED] ryzyka utraty odpowiedzi, uwzględnienia intensyfikacji schematu dawkowania tofacytynibu u części pacjentów, horyzontu czasowego [REDACTED]

vs ustekinumab: założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [REDACTED], kosztu podawania leków doustnych, długości etapu indukcji, ryzyka utraty odpowiedzi, częstotliwości podawania ustekinumabu w leczeniu podtrzymującym, horyzontu czasowego analizy [REDACTED]

vs wedolizumab: częstotliwości podawania wedolizumabu w leczeniu podtrzymującym [REDACTED] horyzontu czasowego analizy, kosztu podawania leków doustnych, kosztu podawania leków dożylnych, założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów, długości etapu indukcji, ryzyka utraty odpowiedzi, uwzględnienia intensyfikacji schematu dawkowania wedolizumabu u części pacjentów,

vs infliksymab: założenia kontynuacji leczenia u wszystkich [REDACTED] ryzyka utraty odpowiedzi, częstotliwości podawania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym, horyzontu czasowego analizy [REDACTED]

#### Ograniczenia analizy

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano dostępność danych klinicznych dla porównania wnioskowanej technologii z innymi interwencjami dostępnymi w programie B.55. w Polsce. Analizę przeprowadzono przy dostępności pośrednich dowodów naukowych dla poszczególnych porównań, które cechują się szeregiem ograniczeń. Ponadto, nie odnaleziono danych świadczących o skuteczności klinicznej niektórych z uwzględnionych interwencji wśród chorych po niepowodzeniu jakiegokolwiek leczenia z programu B.55. Brak tych danych jednoznacznie świadczy o tym, że refundacja niektórych technologii lekowych w obrębie programu B.55. odbywała się bez dowodów naukowych dotyczących wszystkich chorych, u których możliwe jest stosowanie tych leków w programie B.55. W przeciwieństwie do tych leków, wnioskowana technologia posiada dowody naukowe potwierdzające jej skuteczność również wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia biologicznego. , podobnie jak infliksymab i wedolizumab.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz informacje na temat długości stosowania leków w programie B.55. w Polsce (zidentyfikowano tylko jednośrodkowe badanie dotyczące warunków polskich, które zostało przeprowadzone w okresie stosowania leków w programie B.55. tylko przez 12 miesięcy). Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

**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 przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość filgotynibu względem komparatorów **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jyseleca, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] Cena progowa została oszacowana na podstawie wyznaczonej progowej ceny zbytu netto w AE Wnioskodawcy równej [REDAKTOWANE] z uwzględnieniem stawki VAT (8%) mogącej przedstawiać progową urzędową cenę zbytu.

**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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), odpowiadającej perspektywie wspólnej (brak dopłat pacjenta) w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym: [REDAKTOWANE]  
w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Jyseleca w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:

[REDAKTOWANE] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji [REDAKTOWANE]

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Jyseleca (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji z perspektywy płatnika publicznego wyniosą odpowiednio:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości były [REDAKTOWANE] z wynikami analizy podstawowej. Stosowanie leku Jyseleca w większości wariantów analizy wrażliwości wiązało się [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia analizy*

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w analizie ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet. Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, przyjęte udziały poszczególnych leków mają wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet. Wątpliwości może budzić przyjęty udział infliksymabu w stosunku do jego obecnego udziału w rynku. Istnieje niepewność co do przyszłego udziału poszczególnych leków stosowanych w PL B.55.

Istnieje również niepewność co do założeń dotyczących liczebności populacji docelowej.

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Ze względu na porównywalny efekt zdrowotny filgotynibu względem innych leków stosowanych w WZJG, lek należy włączyć do istniejącego programu lekowego. Ujednolicenia wymaga wówczas standard badań wykonywanych przy kwalifikacji.

Uwagi do programu lekowego zgłoszone przez ekspertów:

1. Jednym z kryteriów stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie jest ciężka, przewlekła niewydolność nerek (zgodnie z ChPL Jyseleca, przy CrCl od 15 do < 60 ml/min zaleca

się podawanie filgotynibu w dawce 100 mg raz na dobę). Jednocześnie nie badano czy tabletki Jyseleca mogą być dzielone, kruszone lub żute, celem przyjęcia mniejszej dawki niż 200 mg, tym samym pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, którzy mogą być włączani do UPL nie będą oni mogli przyjmować filgotynibu w niższej dawce niż we wniosku refundacyjnym.

2. W kryteriach kwalifikacji do UPL brak jest podanego górnego limitu wieku pacjentów, którzy mogą być włączeni do programu, podczas gdy ChPL Jyseleca wskazuje, że nie zaleca się stosowania filgotynibu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych z uwagi na brak danych dla tej populacji,
3. W ChPL Jyseleca wskazano, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi, przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem i w jego trakcie, należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów pod kątem reaktywacji wirusa zapalenia wątroby, a zapisy UPL dotyczące monitorowania leczenia filgotynibem nie zawierają takiego wymogu,
4. Konsultant Krajowy odniósł się do punktu dot. optymalizacji leczenia podkreślając, że oznaczenia poziomu leków przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi mające na celu optymalizację leczenia, powinny dotyczyć wyłącznie leków biologicznych,
5. Jeden z ekspertów klinicznych zwraca uwagę, że stosowanie cyklosporyny, zarezerwowanej wyłącznie do najcięższych rzutów, w leczeniu postaci średniociężkich przypadków WZJG jest stosunkowo mało logiczne,
6. Jeden z ekspertów klinicznych oraz przedstawiciel pacjentów wskazują na brak uwzględnienia badania kalprotektyny w stolcu w wycenie realizacji programu i tym samym jego finansowania, mimo iż badanie jest dostępne w istniejącym PL.

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

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

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

Zaproponowane w analizie rozwiązania generujące uwolnienie środków finansowych polegają na:

- wynegocjowaniu redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej,
- objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25%.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, wysokość uwolnionych środków finansowych z budżetu płatnika wyniosłaby [REDACTED]

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

Wytyczne polskie (PTG-E 2017), europejskie (ECCO 2022), włoskie (IG-IBD 2022), francuskie (FNC 2021), angielskie (NICE 2019), brytyjskie (BSG 2019), niemieckie (DGVS 2019) oraz dwie amerykańskie (AGA 2020 i ACG 2019) nie odnoszą się do analizowanego produktu leczniczego. Należy jednak

podkreślić, że większość wytycznych powstała przed rejestracją filgotynibu we wnioskowanym wskazaniu (data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu WZJG przez EMA: 12.11.2021 r.).

Na podstawie odnalezionych wytycznych można wskazać, iż brak jest jednolitego algorytmu leczenia WZJG, który uwzględniałby wszystkie dostępne leki stosowane po leczeniu standardowym. U chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby, u których leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania, wytyczne zalecają stosowanie, w celu indukcji remisji i podtrzymania remisji: leków z grupy anty-TNF (głównie infliksymab, ale też adalimumab oraz golimumab), ustekinumabu, tofacytynibu oraz wedolizumabu. U chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby, po nieskutecznej terapii lekiem biologicznym (najczęściej wytyczne odnoszą się do niepowodzenia terapii za pomocą leków z grupy anty-TNF), rekomenduje się, w celu indukcji remisji i podtrzymaniu remisji: optymalizację dotychczasowej terapii anty-TNF, ustekinumab, tofacytynib oraz wedolizumab.

Dodatkowo w wytycznych amerykańskich sugeruje łączenie antagonistów TNF-a, wedolizumabu lub ustekinumabu z tiopurynami lub metotreksatem, zamiast monoterapii lekiem biologicznym (AGA 2020), w wytycznych ACG 2019 zaleca się terapię indukcyjną infliksymabem skojarzoną z tiopuryną.

Ewentualne połączenie infliksymabu z tiopuryną sugeruje się także w niemieckich wytycznych DGVS 2019.

Zgodnie z wytycznymi ECCO 2022 najważniejszym celem leczenia WZJG jest utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem i uniknięcie niesprawności. Aby to osiągnąć, ważne jest nie tylko zapewnienie szybkiego złagodzenia objawów klinicznych, ale także poprawa endoskopowego obrazu jelita.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- HAS 2022 - pozytywnie oceniono zastosowaniu filgotynibu u dorosłych kobiet w leczeniu czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym lekiem anty-TNF $\alpha$  i wedolizumabem oraz negatywnie oceniono zastosowanie leku u mężczyzn w zakresie całego wskazania rejestracyjnego oraz u kobiet nieleczonych wcześniej co najmniej jednym lekiem anty-TNF $\alpha$  i wedolizumabem. Główne argumenty HAS to: brak danych klinicznych pozwalających na określenie korzyści terapeutycznej względem odpowiednich komparatorów, niewielka siła działania określona w porównaniu z placebo i niezidentyfikowane potencjalne i prawdopodobnie nieodwracalne ryzyko zaburzeń spermatogenezy,
- IQWiG - wskazał w 2022 roku na brak udowodnionej, dodatkowej korzyści terapeutycznej w analizowanych obszarach, ale G-BA ostatecznie, w czerwcu 2022 roku wydała pozytywną opinię na temat finansowania filgotynibu w ocenianym wskazaniu,
- NICE 2022 i SMC 2022 - zaleca się finansowanie filgotynibu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, przy czym NICE wskazuje, że filgotynib jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak inne terapie oferowane po leczeniu konwencjonalnym, a SMC określił, że filgotynib zapewnia dodatkową opcję terapeutyczną w obrębie inhibitorów kinazy janusowej.

Dodatkowo, na stronie internetowej NCPE w 2021 r. wskazano, że po negocjacjach cenowych w maju 2022 r. zatwierdzono refundację leku.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, terapia wnioskowanym produktem leczniczym Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, refundowana jest w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w żadnym z krajów o zbliżonym PKB do Polski.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1410.2022.14.PTO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu Jyseleca, Filgotinibum, tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779 w ramach programu lekowego B.55. LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10: K51) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego 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 120/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Jyseleca (filgotinibum) w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Jyseleca (filgotinibum) w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”
2. Raport nr OT.4231.48.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Jyseleca (filgotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 01.12.2022 r.