



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 120/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku
w sprawie oceny leku Jyseleca (filgotynibum) w ramach programu
lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem
jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia (pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka) do kosztów najtańszego komparatora (najtańszego inhibitora JAK, dostępnego w polskim systemie refundacji). Rada wnioskuję o wprowadzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów JAK.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, colitis ulcerosa) jest rozlanym nieswoistym zapaleniem błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w cięższych przypadkach do powstania owrzodzeń. Liczebność pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w 2020 roku w Polsce wyniosła 73 235. Chorobowość wyniosła 191,4 (EASR 187,85) na 100 000. Chorobowość była większa u mężczyzn (201,4; EASR 202,7) niż u kobiet (182,0; EASR 175,5). Zapadalność wyniosła 12,5 (EASR 12,3). Rokowanie co do wyleczenia metodami zachowawczymi jest niepomyślne. Ogólna śmiertelność uległa jednak znacznemu obniżeniu. Rokowanie co do długości życia jest dobre.

Aktualnie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce opornym na konwencjonalną terapię dostępne są w ramach programu lekowego terapie: infliksymabem, ustekinumabem, tofacytynibem i wedolizumabem, co zgodne jest z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi (ECCO 2022 Europa, IG-IBD 2022 Włochy NICE 2019 Wielka Brytania, AGA 2020 USA). Filgotynib jest kolejnym

inhibitorem kinaz janusowych, który mógłby być stosowany w omawianym wskazaniu.

W wytycznych nie uwzględniono filgotynibu, co jest to związane z faktem, że w momencie ich przygotowywania lek ten nie był jeszcze zarejestrowany we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Należy jednak wskazać, że większość wytycznych wskazuje na zasadność terapii aktualnie refundowanym inhibitorem JAK tzn. tofacytynibem.

Dowody naukowe

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania filgotynibu podawanego raz na dobę oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu łączonej fazy IIb/III (SELECTION) z udziałem pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postacią wrzodziejącego zapaleniem jelita grubego (wynik od 6 do 12 zgodnie z kryteriami Mayo Clinic, podwyznik badania endoskopowego ≥ 2 , podwyznik krwawienia z odbytu ≥ 1 , podwyznik częstości oddawania stolca ≥ 1 oraz podwyznik ogólnej oceny według lekarza ≥ 2). Badanie SELECTION składało się z dwóch badań dotyczących leczenia indukującego (UC-1 oraz UC-2), po których przeprowadzono badanie dotyczące leczenia podtrzymującego (UC-3). Ogółem, leczenie w ramach tych badań trwało 58 tygodni.

W ramach badań UC-1 oraz UC-2 u znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg uzyskano remisję kliniczną w tygodniu 10. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. U znacznie większego odsetka pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi (UC-1), otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg, uzyskano remisję wg MCS, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 10. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniach UC-1 oraz UC-2 w tygodniu 10. wyniósł odpowiednio 66,5% i 53,1% u pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg, a u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio 46,7% i 17,6%.

W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego (UC-3) u znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg lub 100 mg uzyskano remisję kliniczną w tygodniu 58. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. U pacjentów, którzy otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg, uzyskano remisję wg MCS, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 58. W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, dla dawki 100 mg nie uzyskano istotności statystycznej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących filgotynib z wybranymi, refundowanymi komparatorami.

Wyniki metaanalizy sieciowej Lasa 2021 wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego filgotynibu vs placebo w obu populacjach: bez wcześniejszego leczenia biologicznego i z wcześniejszym leczeniem biologicznym. Wyższość wykazano w zakresie obu punktów końcowych: remisji klinicznej i poprawy endoskopowej. Filgotynib wykazał się w porównaniu do infliksymabu istotnie statystycznie niższą skutecznością dla punktu końcowego remisja kliniczna w populacji pacjentów bez wcześniejszego leczenia biologicznego. (OR=0,52 [95% CI: 0,28; 0,98]). Dla punktu końcowego poprawa endoskopowa w tej grupie badanych (OR=1,22 [95% CI: 0,44; 3,33]) oraz w grupie badanych po wcześniejszym leczeniu biologicznym różnica ta nie była istotna statystycznie dla obu punktów końcowych. W stosunku pozostałych komparatorów (tofacytynib, wedolizumab, ustekinumab) w obu populacjach pacjentów i dla obu punktów końcowych nie wykazano istotnie statystycznie różnic.

Wyniki metaanalizy sieciowej Li 2022 dla remisji klinicznej wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego filgotynibu (200 mg) vs placebo (RR=0,52 [95% CI: 0,34; 0,76]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania filgotynibu (200 mg) względem tofacytynibu (10 mg) (RR=1,76 [95% CI: 0,96; 3,30]). Dla remisji endoskopowej wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego filgotynibu (200 mg) vs placebo (RR=0,36 [95% CI: 0,16; 0,73]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania filgotynibu (200 mg) względem tofacytynibu (10 mg) (RR=2,28 [95% CI: 0,68; 8,69]).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) pomiędzy filgotynibem vs placebo (OR=0,84 [95% CI: 0,64; 1,09]) oraz względem pozostałych komparatorów tj. infliksymabu (OR=0,89 [95% CI: 0,41; 1,91]), tofacytynibu (OR=0,87 [95% CI: 0,59; 1,29]), ustekinumabu (OR=0,75 [95% CI: 0,50; 1,13]), wedolizumabu (OR=1,08 [95% CI: 0,66; 1,78]).

Problem ekonomiczny

Po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, stosowanie filgotynibu w miejsce komparatorów w horyzoncie 5 lat jest droższe w przypadku porównania z tofacytynibem, ustekinumabem oraz infliksymabem, natomiast tańsze w przypadku porównania z wedolizumabem o 3 129,11 PLN. W przypadku nieuwzględnienia RSS stosowanie filgotynibu w jest droższe w porównaniu ze wszystkimi przyjętymi komparatorami. Przy akceptacji proponowanego RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną.

Główne argumenty decyzji

1. Udowodniona przewaga nad placebo u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

2. *Prawdopodobna porównywalna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w stosunku do refundowanych komparatorów.*
3. *Refundacja kolejnego inhibitora kinaz janusowych powinna zwiększyć konkurencję cenową i w efekcie wygenerować oszczędności dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.48.202 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jyseleca (filgotynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)«”; data ukończenia 1 grudnia 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.