



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Jyseleca (filgotynib)
w ramach programu lekowego:
”Leczenie chorych z aktywną postacią
reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego
idiopatycznego zapalenia stawów
(ICD-10: M05, M06, M08)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.50.2022

Data ukończenia: 09.12.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Galapagos NV.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Galapagos NV 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Galapagos NV

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAR	baricytynib
bDMARDs	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (biological disease-modifying antirheumatic drugs)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
cDMARDs	celowane leki modyfikujące przebieg choroby
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CER	certolizumab
CER PEG	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
csDMARD	klasyczne leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DAS	wskaźnik aktywności choroby (ang. Disease Activity Score)
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (disease-modifying antirheumatic drugs)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIL	filgotynib
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IL-6	szlak interleukiny 6
INF	infliksymbab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	inhibitor kinazy janusowej
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MAIC	Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (Matching-adjusted indirect comparison)
MD	różnica średnich (mean difference)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SFR	French Rheumatology Society
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIM	Celowane modulatory immunologiczne (grupy TIM zaliczono: inhibitory JAK, inhibitory TNF, inhibitory IL-6, rytuksymab, abatacept) (ang.Targeted Immune Modulators)
TNF	czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor)
TOC	tocilizumab
TOF	tofacytynib
tsDMARDs	celowany syntetyczny (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPA	upadacytynib
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	19
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	61
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	61
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	62

4.3.	Komentarz Agencji	64
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	65
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	65
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	65
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	71
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	74
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	75
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	76
5.4.	Komentarz Agencji	76
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	78
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	78
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	81
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	82
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	83
6.4.	Komentarz Agencji	84
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	86
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	87
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	90
11.	Kluczowe informacje i wnioski	91
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	100
13.	Źródła.....	101
14.	Załączniki.....	105

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.09.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1332.2022.13.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jyseleca (filgotynibum), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

Wnioskodawca

Galapagos NV
Belgia, 2800, Mechelen,
Generaal De Wittelaan, L11, A3

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.09.2022 r., znak PLR.4500.1332.2022.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 30.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.11.2022 r., znak OT.4231.50.2022.TG.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.11.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego - filgotynib (Jyseleca) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ██████████, Kraków 2022
- Analiza kliniczna (przegląd systematyczny badań) - filgotynib (Jyseleca) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ██████████, Kraków 2022
- Analiza ekonomiczna - Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego, ██████████, Kraków 2022
- Analiza wpływu na system ochrony - Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego, ██████████, Kraków 2022
- Analiza racjonalizacyjna - Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego, ██████████, Kraków 2022
- Uzupełnienie danych klinicznych filgotynib (Jyseleca) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ██████████, Kraków 2022
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Jyseleca (filgotynib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.50.2022.TG.3.

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły niektórych wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w tabeli w rozdziale 12.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jyseleca (filgotinibum), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779
Kod ATC	leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA45
Substancja czynna	filgotynib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów
Dawkowanie	200 mg raz na dobę
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Filgotyn b jest konkurencyjnym względem adenozyntrońfosforanu (ATP) oraz odwracalnym inhibitorem rodziny JAK. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały z cytokin lub z interakcji czynnika wzrostu–receptor na błonie komórkowej. JAK1 jest ważnym mediatorem przesyłania sygnału dla cytokin zapalnych, JAK2 jest mediatorem procesów mielopoiezy i erytropoezy, a JAK3 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego i limfopoiezy. W ramach ścieżek sygnałowych JAKi fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Filgotyn b moduluje te ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosforylacji ani aktywacji STAT. W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazano > 5-krotnie większy potencjał działania filgotynibu względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2. W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokinowych dla interleukiny (IL)-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach in vitro, jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1. W badaniach in vivo na szczyrim modelu ogólne działanie farmakologiczne zależało głównie od metabolitu.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego*	<p>REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynbem albo baricytynbem a bo upadacytn bem albo filgotyn bem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS oraz do terapii anakinrą kwalif kuje się wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem choroby Stilla u dorosłych (AOSD), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR oraz u pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS):</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo - wartość DAS – większa niż 3,7 a bo - wartość SDAI – większa niż 26 <p>lub</p>

	<p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) lub - z RZS z wtórną amyloidozą lub - z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, z zastrzeżeniem, że do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD). <p>(...)</p> <p>9) Do terapii filgotynbem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynibem lub baricytynibem lub upadacytynibem lub anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii filgotynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>(...)</p> <p>11) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dziewięciu leków, w tym pięciu leków w biologicznych i baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu, filgotynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>(...)</p> <p>13) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>14) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>15) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego lub tofacytynibem lub baricytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną .</p> <p>16) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.</p>
Dawkowanie*	<p>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotyn b i anakinrę należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii. (...)</p>

Źródło: ChPL Jyseleca¹; * PL B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08) – patrz rozdz. 14 Załączniki”

Dodatkowo, do obrotu dopuszczono opakowanie Jyseleca:

- w dawce 100 mg zawierające:

- 30 tabletek powlekanych (nr pozwolenia EU/1/20/1480/001)
- 90 (3x30) tabletek powlekanych (nr pozwolenia EU/1/20/1480/002)

- w dawce 200 mg zawierające:

- 90 (3x30) tabletek powlekanych (nr pozwolenia EU/1/20/1480/004)

Źródło: EPAR Jyseleca²

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 września 2020
---	--

¹ Źródło: ChPL Jyseleca strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 25.11.2022 r.);

² Źródło: EPAR Jyseleca², strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/jyseleca-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (dostęp: 28.11.2022 r.)

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych 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).</p> <p>Wrzodzące zapalenie jelita grubego</p> <p>Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodzącego 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.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs) Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Jyseleca strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf
(dostęp: 25.11.2022 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jyseleca nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, oddzielna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p></p> <p>*zgodnie ze zleceniem MZ wniosek dotyczy Jyseleca, Filgotinibum, Tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779</p>

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z projektem programu lekowego B.33 do terapii filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, zatem wnioskowana populacja obejmuje pacjentów dorosłych i pediatrycznych, podczas gdy w analizach wnioskodawcy jako populację przyjęto dorosłych pacjentów z RZS. Wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie rejestracyjne.

Ponadto zgodnie z ChPL produkt leczniczy Jyseleca (filgotynib) jest wskazany u pacjentów z RZS, u których odpowiedź na 1 lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby DMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Zgodnie z projektem programu lekowego B.33 do terapii filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej. Należy podkreślić, że w ChPL

Jyseleca (filgotynib) nie wymieniono nazw leków po niepowodzeniu których stosuje się filgotynib, podczas gdy wnioskowany PL B.33 zawiera takie informacje. Ponadto wnioskowany PL B.33 zawiera możliwość włączenia leczenia filgotynibu po co najmniej 2 lekach DMARDs/lekach immunosupresyjnych, podczas gdy wskazanie rejestracyjne zawiera łagodniejsze kryteria, bowiem na podstawie ChPL filgotynib może być stosowany po co najmniej 1 leku DMARD.

Kategoria refundacyjna: lek stosowany w ramach programu lekowego – propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa: nowa.

Poziom odpłatności: bezpłatnie (lek finansowany w ramach programu lekowego).

RSS: brak uwag.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10:M 05 (sero – dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów)

ICD-10: M 06 (inne reumatoidalne zapalenie stawów)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS. Choroba Still'a to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów. Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń.

Źródło: AWA Olumiant (baricitinib) nr OT.4231.9.2021

Rokowanie i przebieg naturalny

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się. Dane historyczne wskazują, że u >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach – blisko 100%. Przewiduje się, że strategie wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia zmierzającego do osiągnięcia remisji poprawią te wskaźniki, ponieważ to pierwsze 2 lata choroby mają największy wpływ na rozwój niesprawności. Chorzy żyją ok 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo – naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4 – krotnie częściej dochodzi do zakażeń gruźlicą, a 2 – krotnie częściej do zakażenia półpaścem). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji [PPZ 2016]. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF/ACPA i uszkodzenie stawów. RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2 – 3 – krotnie częściej). W okresie nasilenia choroby chory może wymagać odpoczynku, zwolnienia chorobowego z pracy, zmiany wykonywanej pracy lub całkowitej jej zaniechania. W miarę postępu zmian destrukcyjnych wstawach chory ma coraz większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. samoobsługa, chodzenie.

Źródło: AWA Olumiant (baricitinib) nr OT.4231.9.2021

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Na podstawie bazy danych zrealizowanych świadczeń gromadzonych przez płatnika publicznego – NFZ analizowano liczbę pacjentów leczonych w danym roku w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. W poniższej tabeli zamieszczono dane z bazy SWIAD.

Tabela 4. Liczebność pacjentów dorosłych leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.33 z rozpoznaniem ICD-10 M05* i M06 w latach 2014 – 2021 na podstawie bazy SWIAD**

Rok	ADA	BAR	CER PEG	ETA	GOL	INF	MTX	RTX	TOC inj.	TOC s.c.	TOF	Suma końcowa *
2014	724	0	0	1080	94	119	43	420	0	0	0	2355
2015	806	0	287	1048	222	116	0	405	674	0	0	3340
2016	1023	0	365	1046	275	126	0	404	977	0	0	3914
2017	1119	0	366	1126	365	140	0	380	1157	4	0	4315
2018	1282	0	383	1271	450	147	0	336	1221	764	0	5007
2019	1456	6	419	1580	534	121	0	355	895	1243	37	5969
2020	1475	178	409	1604	589	94	0	309	802	1694	319	6652
2021	1657	458	429	1748	703	85	0	332	717	2054	484	7837

* Suma końcowa obejmuje pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 2 różne leki; *Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wraz kodami rozszerzającymi: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8 oraz M05.9; ** Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Inne reumatoidalne zapalenia stawów wraz kodami rozszerzającymi: M06.0, M06.1 M06.3, M06.4, M06.8 oraz M06.9; ADA – adalimumab; BAR – baricytynib; CER PEG - certolizumab pegol; ETA – etanercept; GOL – golimumab; INF – infliksymab; MTX – metotreksat; RTX – rytuksymab; TOC – tocilizumab; TOF – tofacytynib

Opinie ekspertów

W poniższej tabeli zamieszczono dane epidemiologiczne udostępnione przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Dane epidemiologiczne na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Wskazanie (chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG)	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii				
aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	0,9 % populacji polskiej oraz około 2,5% chorych . 60 roku życia	25 – 35/ 100 000	0,5%	Oszacowania własne na podstawie danych z Map potrzeb zdrowotnych i aktualnej liczby chorych leczonych w programie B33. 1. Batko B i wsp. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS):

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>),
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>),

- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/>),
- American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>),
- French Society for Rheumatology (<https://sfr.larhumatologie.fr/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 29.11.2022 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych dotyczących leczenia RZS, opublikowanych od 2020 r. Odnaleziono stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego PTR 2022 i 4 dokumenty zagraniczne: EULAR 2022, ACR 2021, NICE 2020. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne PTR 2022 ma nadzieję, że w przyszłości refundacją objęty zostanie filgotynib (inhibitor JAK1) w leczeniu RZS. W wytycznych europejskich EULAR 2022 wymieniono filgotynib (inhibitor JAK) w leczeniu RZS. W wytycznych ACR 2021, NICE 2020 rekomenduje się inhibitory JAK w leczeniu RZS, jednakże nie odniesiono się do możliwości zastosowania filgotynibu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTR 2022 (Polska)	Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. poszerzenia dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych od 1 lipca 2022 r. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne ma nadzieję, że w przyszłości refundacją objęty zostanie filgotynib (inhibitor JAK1) w leczeniu RZS.
Wytyczne zagraniczne	
EULAR 2022 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</p> <p>W wytycznych przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania w leczeniu RZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konwencjonalnych syntetycznych csDMARDs: metotreksat (MTX), leflunomid, sulfasalazyna;) • glikokortykosteroidów (GKS); • biologicznych bDMARDs: inhibitory czynnika martwicy nowotworów [TNF] - adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), abatacept, rytuksymab, tocilizumab, sarilumab • biopodobnych bsDMARD); • celowanych syntetycznych tsDMARDs: inhibitory kinazy janusowej (JAK) - tofacytynib, baricytyn b, filgotynib, upadacytyn b.
	<p>Rekomendacje</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby DMARDs, należy rozpocząć po zdiagnozowaniu RZS [1a, A] 2. Celem leczenia powinno być osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby* [1a, A] 3. Leczenie powinno być zmodyfikowane po 3 miesiącach bez osiągnięcia poprawy lub 6 miesiącach bez osiągnięcia celu terapeutycznego [2b, B] 4. Metotreksat powinien być stosowany w I linii leczenia[1, A] 5. W razie przeciwwskazań lub nietolerancji MTX, należy rozważyć zastosowanie leflunomidu lub sulfasalazyny w leczeniu pierwszego rzutu [1a, A] 6. Krótkoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów należy rozważyć podczas rozpoczynania lub zmiany klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby csDMARDs, w różnych schematach dawkowania i drogach podawania, ale należy zmniejszać i ograniczać stosowanie tych leków tak szybko, jak to możliwe klinicznie [1a, A] 7. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty w I linii przy zastosowaniu klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby csDMARDs, należy rozważyć inne csDMARDs, o ile nie występują złe czynniki prognostyczne [5, D] 8. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu csDMARDs w I linii leczenia, a są obecne złe czynniki prognostyczne *, należy włączyć biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby bDMARDs (abatacept, rytuksymab, sarilumab, tocilizumab oraz inhibitory TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab); inhibitory JAK można rozważyć, ale należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka [skuteczność 1a, A; bezpieczeństwo 1b, B] 9. bDMARDs i tsDMARDs należy stosować łącznie z csDMARDs, u pacjentów, którzy nie mogą stosować jednocześnie csDMARDs, większą korzyść mogą przynieść inhibitory IL – 6 i tsDMARDs w porównaniu z innymi bDMARDs [1a, A] 10. Jeżeli leczenie bDMARDs lub tsDMARDs nie przyniosło oczekiwanych efektów, należy rozważyć włączenie innego bDMARDs lub tsDMARDs (inhibitora JAK). Jeżeli leczenie TNFi nie było skuteczne, można zastosować lek o innym mechanizmie lub drugi TNF/inhibitor IL-6 11. W przypadku trwałej remisji po zmniejszeniu dawki GKS, można rozważyć zmniejszanie dawek bDMARD DMARD (bDMARDs/tsDMARDs i/lub csDMARDs) [1b, A] <p><i>Poziom dowodów: 1a – dowody z metaanaliz RCT; 1b – dowody z co najmniej 1 RCT; 2 – dowody z co najmniej 1 quasi – eksperymentalnego badania klinicznego; 3 – dowody z badania opisowego 4 – dowody z raportów lub opinii</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie; 5 – bd. Siła rekomendacji: A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3. Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Źródło finansowania: EULAR</p>
ACR 2021 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</p> <p>Zalecenia są ograniczone do stosowania DMARD zatwierdzonych przez FDA do leczenia RZS.</p> <ul style="list-style-type: none"> csDMARDs: hydroksychlorochina, sulfasalazyna, metotreksat, leflunomid bDMARDs: inhibitory TNF (etanercept, adalimumab, infl ksymb, golimumab, certolizumab pegol), abatacept, inh bitor IL-6 (tocilizumab, sarilumab), przeciwciało anti-CD20 (rytuksymab) tsDMARDs: inhibitory JAK (tofacetynyb, baricytyn b, upadacytynib) <p>Nie odniesiono się do możliwości zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS.</p> <p><i>Brak informacji o źródle finansowania.</i></p>
NICE 2020 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</p> <p>Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym aktywnym RZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie pierwszego rzutu obejmuje csDMARDs: doustny metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę podane najwcześniej jak to możliwe. W przypadku choroby palindromicznej lub o łagodnym przebiegu zamiast ww. leków można zastosować hydroksychlorochinę. Można zwiększać dawkowanie w zależności od tolerancji. <p>W chwili rozpoczęcia leczenia nowym csDMARDs można rozważyć krótkotrwałe włączenie GKS.</p> <p>Jeżeli pomimo zwiększenia dawki nie osiągnięto celu terapeutycznego, można włączyć csDMARDs (doustny metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę lub hydroksychlorochinę</p> <p>Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) i leczenie celowane tsDMARDs</p> <p><u>Strategia TTT (ang. treat-to-target)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie aktywnego RZS u dorosłych pacjentów w celu osiągnięcia docelowej remisji lub niskiej aktywności choroby. Osiągnięcie celu może obejmować stosowanie jeden po drugim konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (cDMARD) i biologicznych bDMARD o różnych mechanizmach działania. Należy rozważyć osiągnięcie docelowej remisji zamiast niskiej aktywności choroby u osób ze zwiększonym ryzykiem progresji radiologicznej (obecność przeciwciał anti-CCP lub nadżerki na zdjęciu rentgenowskim w ocenie wyjściowej). U dorosłych z aktywnym RZS należy co miesiąc mierzyć poziom białka C-reaktywnego (CRP) i aktywność choroby (stosując punktację złożoną, np. DAS28), aż do osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby. <p>Nie odniesiono się do możliwości zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń, źródle finansowania i konflikcie interesów.</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii						
Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	Klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (MTX, LEF, SSA)	90%	90%	x	x	Opinia własna na podstawie doświadczenia, procentowy udział aktualnie leczonych pacjentów w programie B33 i rekomendacji: Fraenkel L i wsp. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis
	Inhibitory TNF alfa	2,5%	2,5%	x	x	

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najsukcieńsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
	Rytuksymab	0,15%	0,15%	-	x	Care & Research. 2021; 73(7): 924-939.
	JAK inhibitory (tofacytynib, baricytyn b, upadacytynib)	0,25%	0,25%	-	x	Smolen JS i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with syntenic drugs: 2022 update. 2022; 0: 1-6.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 2022, poz.111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.33 Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego								
Tofacitinibum								
Xeljanz, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907636977100	1193.0, Tofacytynib	2916,00	3061,80	3061,80	bezpłatny	0
Baricitinibum								
Olumiant, tabl. powł., 2 mg	35 szt.	03837000170740	1192.0, Baricytynib	5194,85	5454,59	5454,59	bezpłatny	0
Olumiant, tabl. powł., 4 mg	35 szt.	03837000170825		5194,85	5454,59	5454,59	bezpłatny	0
Upadacitinibum								
Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	1244.0, Upadacytynib	3341,52	3508,60	3508,60	bezpłatny	0
Adalimumabum								
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	1050.1, blokery TNF - adalimumab	452,06	474,66	380,31	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808		1808,22	1898,63	1521,25	bezpłatny	0
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	05909990005055		2455,11	2577,87	1521,25	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	07613421020897		1944,00	2041,20	1521,25	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	07613421020880		1944,00	2041,20	1521,25	bezpłatny	0
Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki	04052682034206		762,53	800,66	760,63	bezpłatny	0
Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213		1448,81	1521,25	1521,25	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220		1448,81	1521,25	1521,25	bezpłatny	0
Etanerceptum								
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990880881	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	550,80	578,34	578,34	bezpłatny	0
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990777938	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	1377,00	1445,85	1445,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1050.2, blokery TNF - etanercept	1026,00	1077,30	1077,30	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny	0
Golimumabum								
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	1050.4, blokery TNF - golimumab	2772,63	2911,26	2911,26	bezpłatny	0
Certolizumabum pegol								
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	1104.0, Certolizumab pegol	2957,70	3105,59	3105,59	bezpłatny	0
Infliximabum								
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	1050.3, blokery TNF - infliximab	939,60	986,58	782,46	bezpłatny	0
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903		810,00	850,50	782,46	bezpłatny	0
Tocilizumabum								
RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg	4 amp.-strz. po 0,9 ml	05902768001075	1106.0, Tocilizumab	2948,40	3095,82	3095,82	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	05000471007046		1053,00	1105,65	1105,65	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	05000471007053		2106,00	2211,30	2211,30	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05000471007039		421,20	442,26	442,26	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990678259		1053,00	1105,65	1105,65	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990678266		2106,00	2211,30	2211,30	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990678273		421,20	442,26	442,26	bezpłatny	0
Rituximabum								
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	1035.0, Rituximabum	2199,64	2309,62	1087,51	bezpłatny	0
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824		5500,55	5775,58	2718,77	bezpłatny	0
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975		1035,72	1087,51	1087,51	bezpłatny	0
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982		2589,30	2718,77	2718,77	bezpłatny	0
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507		476,28	500,09	500,09	bezpłatny	0
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521		2381,40	2500,47	2500,47	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>W ramach I linii leczenia w programie lekowym B.33:</p> <p>podstawowe komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tofacytynib, • baricytynib, • upadacytynib <p>dodatkowe komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab, • etanercept, • golimumab, • certolizumab pegol, • infl ksymb 	<p>„Jako potencjalne komparatory dla filgotynibu w populacji docelowej rozpatrzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w I linii leczenia w Programie lekowym: inh bityry TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymb; inh bitor IL-6: tocilizumab oraz inh bityry JAK: baricytynib, tofacytynib i upadacytynib; - w II lub kolejnej linii leczenia w Programie lekowym (tj. po niepowodzeniu terapii inhibitorem/-ami anty – TNF lub baricytynibem lub tofacytynibem lub tocilizumabem): inhibitory TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymb; inh bitor IL-6: tocilizumab, inh bityry JAK: tofacytynib, baricytyn b i upadacytynib oraz anty-CD20 - rytuksymb. <p><u>Wybór najodpowiedniejszych komparatorów dla filgotynibu spośród DMARDs refundowanych w ramach programu lekowego B.33</u></p> <p>Rozpatrując mechanizm działania, najodpowiedniejszymi komparatorami dla filgotynibu, będącego inhibitorem JAK, powinien być w pierwszej kolejności inny refundowany inhibitor JAK – aktualnie w Polsce u pacjentów z RZS finansowane są dwa inhibitory JAK – tocilizumab i baricytynib (oba zarówno w I oraz w kolejnych liniach leczenia w programie B.33), a w niedalekiej przyszłości z wysokim prawdopodobieństwem, również upadacytyn b. Pomimo różnego stopnia działania poszczególnych inhibitorów JAK na różne kinazy Janusowe, biorąc pod uwagę ogólny mechanizm działania leki z tej grupy będą stanowiły najodpowiedniejsze, główne komparatory dla filgotynibu we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach PL B.33, jak również stanowią standardowe postępowanie opisywane w wytycznych klinicznych.</p> <p>Ankietowana przez Agencję prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, również wskazywała wymienione substancje jako technologie opcjonalne.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab <p>W ramach II i kolejnych linii leczenia w programie lekowym B.33:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tofacytynib • baricytynib • upadacytynib <p>dotatkowe komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • etanercept • golimumab • certolizumab pegol • infl ksymb • tocilizumab • rytuksymb 	<p>Wytyczne praktyki klinicznej zalecają również stosowanie biologicznych DMARDs, głównie inhibitorów TNF, bez szczególnych preferencji co do konkretnego leku z tej grupy. Analizując udział poszczególnych biologicznych DMARDs wykorzystywanych w leczeniu pacjentów z programu lekowego B.33 widoczne są wyraźne różnice pomiędzy 5 stosowanymi inhibitorami TNF (...): zdecydowanie najwyższy udział przypada dwóm lekom, tj. adalimumabowi i etanerceptowi, i udziały te utrzymują się na stałym, bardzo wysokim poziomie na przestrzeni lat 2018-2020. W przypadku pozostałych 3 inhibitorów TNF tj. infliksymbu, certolizumabu pegol i golimumabu udział jest relatywnie niski, nie przekracza 7% a ponadto maleje od roku 2018, w związku z czym szansa, że interwencja wnioskowana zastąpi te leki jest teoretycznie możliwa, ale w praktyce bardzo niska.</p> <p>Oprócz inhibitorów TNF, wysoki udział w programie lekowym ma tocilizumab, będący inhibitorem IL-6; udział ten na przestrzeni ostatnich lat pozostaje ogólnie stały, przy czym zmniejsza się dla postaci dożylniej na rzecz postaci przeznaczonej do podania podskórnego.</p> <p>Ostatnim lekiem z grupy biologicznych DMARDs rozpatrywanym jako komparator dla filgotynibu jest rytuksymb, będący mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty CD-20. Zastosowanie tego leku w programie lekowym B.33 jest bardzo niskie (do 5%) i sukcesywnie obniża się, a ponadto, zgodnie z opinią eksperta ankietowanego na rzecz analizy weryfikacyjnej dla upadacytynib, rytuksymb jest stosowany przede wszystkim w ostatniej linii leczenia RZS. Zalecenia odnoszące się do bDMARD wykluczają rytuksymb, chyba że pacjenci wykazali niewystarczającą odpowiedź na inhibitor TNF lub mają historię choroby limfoproliferacyjnej, dla której rytuksymb jest zatwierdzoną terapią.</p> <p>Inne mechanizmy działania do wnioskowanej interwencji i wynikająca z tego niska szansa na zastąpienie przez filgotynib leków biologicznych wskazują, że leki te nie będą stanowiły odpowiednich komparatorów. Niemniej jednak zgodnie z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku, należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, w związku z czym adalimumab, etanercept, infliksymb, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab i rytuksymb uznano za dodatkowe opcje do porównania z filgotynibem.</p> <p>Przyjęte podejście potwierdzają wyniki ankiet skierowanych do ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii [61], wskazujące, że dobór leczenia jest uzależniony od indywidualnej sytuacji pacjenta np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku planowanych zabiegów np. chirurgicznych leki o krótkim półokresie półtrwania np. preferowane są inhibitory JAK; • jeśli nie można zastosować terapii skojarzonej z MTX – inhibitory JAK są preferowane w monoterapii, podobnie jak tocilizumab; • preferencja doustnej formy podania wynikająca np. z niechęci pacjenta do iniekcji lub trudności w podawaniu iniekcji podskórnych, skórne reakcje uczuleniowe, kłopot w przechowywaniu leków biologicznych w odpowiednich warunkach – preferowane inhibitory JAK – podawane doustnie, pozostałe leki, w tym inhibitory TNF – podanie podskórne); • obecność chorób współistniejących – np. przewlekłej choroby nerek czy wątroby (uwzględniając zróżnicowany metabolizm poszczególnych leków z tej grupy); • immunogenność w wywiadzie, tworzenie przeciwciał przeciwko leкови – preferowane inhibitory JAK. <p>W opinii ekspertów udział inhibitorów JAK w programie lekowym B.33 będzie wzrastał w kolejnych latach.</p> <p>Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, za adekwatne komparatory dla filgotynibu w analizowanym wskazaniu wybrano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach I linii leczenia w programie lekowym B.33: tofacytynib, baricytynib i upadacytynib (jako podstawowe komparatory) a także adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymb i tocilizumab (jako dodatkowe opcje); • w ramach II i kolejnych linii leczenia w programie lekowym B.33: tofacytynib, baricytynib i upadacytynib (jako podstawowe komparatory) oraz adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymb, tocilizumab i rytuksymb (jako dodatkowe opcje)." <p>Szczegółowe uzasadnienie dotyczące wyboru komparatorów znajduje się w APD Wnioskodawcy rozdz. 5.</p>	

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib, 200 mg, tabletki powlekane) stosowanego u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS):

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy lub
- z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (tj. lekiem [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33);

zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów: <ul style="list-style-type: none"> • u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs) lub • z niepowodzeniem leczenia 2 inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (tj. lekiem [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33) (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs). 	<ul style="list-style-type: none"> • w populacji innej niż chorzy na RZS 	Zgodnie z projektem programu lekowego B.33 do terapii filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, zatem wnioskowana populacja obejmuje pacjentów dorosłych i pediatrycznych, podczas gdy w analizach wnioskodawcy jako populację przyjęto dorosłych pacjentów z RZS. Wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie rejestracyjne.
Interwencja	stosowanie filgotynibu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Jyseleca), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym B.33	<ul style="list-style-type: none"> • w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w ChPL/proponowanym programie lekowym; • w nieodpowiedniej linii leczenia lub gdy nie podano informacji na temat stosowanych wcześniej terapii 	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • w subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs: <ul style="list-style-type: none"> o inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib (główne komparatory); o bDMARDs (dodatkowe komparatory): w tym inhibitory TNF – adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i inne bDMARDs – tocilizumab; • w subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs: <ul style="list-style-type: none"> o inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib (główne komparatory); 	-	-

	o bDMARDs (dodatkowe komparatory): w tym inhibitory TNF – adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i inne bDMARDs – tocilizumab, rytuksymab;		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> w zakresie skuteczności klinicznej: ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology (ACR) lub European League Against Rheumatism (EULAR), ocena zmiany aktywności choroby za pomocą DAS (ang. Disease activity score), DAS28, SDAI (ang. Simplified disease activity index), CDAI (ang. Clinical Disease Activity Index); remisja choroby, ocena funkcji/zdolności funkcjonalnych pacjenta; radiograficzna ocena uszkodzenia stawów np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijd; ocena poziomu markerów stanu zapalnego w tym m.in.: poziomu białka C-reaktywnego (CRP), szybkości sedimentacji erytrocytów (ESR czyli OB), ocena liczby obrzękniętych, tkliwych stawów; ocena czasu trwania porannej sztywności stawów; ocena możliwości redukcji stosowanych jednocześnie leków; ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (w tym nasilenia bólu); w zakresie profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu oraz zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. 	<ul style="list-style-type: none"> badania, w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe; badania oceniające jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji 	Punkty końcowe istotne klinicznie
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów, jak również badania o niższej wiarygodności/obserwacyjne dedykowane wnioskowanej interwencji.	badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, badania przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych, badania oceniające efektywność kosztową, badania przeprowadzone w warunkach in vitro, opracowania przeglądowe (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą), opracowania farmakoeconomiczne i kosztowe;	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w języku: angielskim i polskim, wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RZS u których: <ul style="list-style-type: none"> o nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs) lub o z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (tj. lekami [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33) (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs); randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej 	badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych (uwzględniano jedynie publikacje pełnotekstowe), w tym abstraktów do badań, dla których dostępna była publikacja pełnotekstowa; włączenie abstraktów dopuszczono jedynie w sytuacji, gdy były zawierały porównanie filgotynibu z komparatorami, nieopublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.	-

	<p>populacji, również badania o niższej wiarygodności,</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie, w których pomimo terapii csDMARD/csDMARDs występowała wysoka aktywność choroby, zgodnie z zapisami programu lekowego B.33 [92]; w sytuacji braku badań dedykowanych ściśle pacjentom z wysoką aktywnością choroby, dopuszczono możliwość włączenia badań przeprowadzonych w populacji mieszanej, tj., z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej; • w sytuacji braku badań dotyczących porównania filgotynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w danej subpopulacji, dopuszczono możliwość włączenia badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, ale dotyczących porównania z innym komparatorem, np. placebo; • w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorami, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego lub wykorzystanie dostępnych meta-analiz sieciowych, i ile takie byłyby dostępne; • w przypadku opracowań wtórnych, uwzględniano przeglądy systematyczne/raporty HTA, w których uwzględniono i omawiano badania dedykowane zastosowaniu filgotynibu w analizowanej populacji pacjentów. 		
--	--	--	--

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed, Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach. Jako datę wyszukiwania podano 22.01.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach PubMed, Cochrane Library, Embase z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, populacji i typów badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.10.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania opublikowane między datą ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy a datą złożenia wniosku refundacyjnego:

- Alves C., Penedones A., Mendes D., i Marques F.B. „Risk of Cardiovascular and Venous Thromboembolic Events Associated with Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis”. *Journal of Clinical Rheumatology* 28, nr 2 (2022): 69–76. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001804>;
- Buch, M, T Takeuchi, V Rajendran, J-E Gottenberg, A Pechonkina, Y Tan, Q Gong, K Van Beneden, i R Caporali. „Clinical outcomes up to week 48 of ongoing filgotinib rheumatoid arthritis long-term extension trial of biologic disease modifying antirheumatic drugs inadequate responders initially on filgotinib or placebo in a phase 3 trial” 61, nr Suppl 1 (2022): i113-i114. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac133.198>;
- Cacciapaglia F., Venerito V., Stano S., Fornaro M., Lopalco G., i Iannone F. „Comparison of Adalimumab to Other Targeted Therapies in Rheumatoid Arthritis: Results from Systematic Literature Review and Meta-Analysis”. *Journal of Personalized Medicine* 12, nr 3 (2022): 353. <https://doi.org/10.3390/jpm12030353>;
- Combe B., Tanaka Y., Buch M.H., Bur Mester G.R., Bar Tok B., Pechonkina A., Han L., i in. „Efficacy and safety of filgotinib in patients with inadequate response to methotrexate, with 4 or <4 poor prognostic factors: a post hoc analysis of the Finch 1 study”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 632. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.5051>;
- Combe B., Tanaka Y., Emery P., Pechonkina A., Kuo A., Gong Q., Van Beneden K., Rajendran V., i Schulze-Koops H. „Clinical outcomes up to week 48 in the ongoing filgotinib (FIL) long-term extension (LTE) trial of rheumatoid arthritis (RA) patients (PTS) with inadequate response (IR) to methotrexate (MTX) initially treated with fil or adalimumab (ADA) during the phase 3 parent study (PS)”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 615–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1641>;
- Gottenberg J.E., Burmester G.R., Van Beneden K., Watson C., Seghers I., Rajendran V., Dagna L., i Buch M.H. „Safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis: analysis of lymphocytes in the long-term extension Finch 4 study”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 512–13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.888>;
- Ishiguro N., Tanaka Y., Matsubara T., Atsumi T., Amano K., Sugiyama E., Yamaoka K., i in. „Integrated Safety Analysis of Filgotinib Treatment for Rheumatoid Arthritis in Patients from Japan Over a Median of 1.5 Years”. *Modern rheumatology*, nr (Ishiguro) Aichi Development Disability Center, Kasugai, Japan (Tanaka) University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

(Matsubara) Matsubara Mayflower Hospital, Japan (Atsumi) Hokkaido University, Sapporo, Japan (Amano) Saitama Medical (2022). <https://doi.org/10.1093/mr/roac020>;

- Tanaka Y, Matsubara T, Atsumi T, Amano K, Ishiguro N, Sugiyama E, Yamaoka K, i in. „Efficacy and safety of filgotinib in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate: Subpopulation analyses of 24-week data of a global phase 3 study (FINCH 1).” *Mod Rheumatol* 32, nr 2 (2022): 263–72. <https://doi.org/10.1093/mr/roab030>;
- Toth L., Juhasz M.F., Szabo L., Abada A., Kiss F., Hegyi P., Farkas N., Nagy G., i Helyes Z. „Janus Kinase Inhibitors Improve Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,135 Patients”. *International Journal of Molecular Sciences* 23, nr 3 (2022): 1246. <https://doi.org/10.3390/ijms23031246>;
- Winthrop K., Tanaka Y., Takeuchi T., Kivitz A., Genovese M.C., Pechonkina A., Matzkies F., i in. „Integrated safety analysis update for filgotinib (FIL) in patients (PTS) with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) receiving treatment over a median of 2.2 years (Y)”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 354–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1631>;
- Wang Y, Yu L, Ma D, Lu L, Liu B, Liu Z, Ren J, Chu T, i Pan L. „Efficacy and safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): A meta-analysis of randomized controlled trials.” *ARP Rheumatology* 2022; 3: 230-243 https://www.arprheumatology.com/files/article/1424_efficacy_and_safety_of_filgoti_file.pdf.

Badania opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego

- Combe B.G., Tanaka Y., Buch M.H., Nash P., Burmester G.R., Kivitz A.J., Bartok B., i in. „Efficacy and Safety of Filgotinib in Patients with High Risk of Poor Prognosis Who Showed Inadequate Response to MTX: A Post Hoc Analysis of the FINCH 1 Study”. *Rheumatology and Therapy*, nr (Combe) Montpellier University, Montpellier, France (Tanaka) The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Buch) NIHR Manchester Biomedical Research Centre, University of Manchester, Manch (2022). <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00498-x>
- Tanaka Y., Matsubara T., Atsumi T., Amano K., Ishiguro N., Sugiyama E., Yamaoka K., i in. „Safety and Efficacy of Filgotinib for Japanese Patients with RA and Inadequate Response to MTX: FINCH 1 52-Week Results and FINCH 4 48-Week Results”. *Modern rheumatology*, nr (Tanaka) First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Matsubara) Department of Orthopedics, Matsubara Mayflower Hospital, Hyogo, Japan (Atsumi) Department of Rheumatology, (2022). <https://doi.org/10.1093/mr/roac084>.

Wszystkie ww. badania opisano i przeanalizowano w osobnym dokumencie wnioskodawcy „Filgotynib (Jyseleca) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów - uzupełnienie danych klinicznych”.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne FINCH 1, zawierające bezpośrednie porównanie filgotynibu z adalimumabem w populacji pacjentów z RZS, z niezadowolającą odpowiedzią na metotreksat (MTX);
- 1 randomizowane badanie kliniczne FINCH 2 zawierające bezpośrednie porównanie filgotynibu z placebo w populacji pacjentów z RZS, z niezadowolającą odpowiedzią na bDMARDs;
- 1 badanie nierandomizowane DARWIN 3 dotyczące długoterminowej skuteczności filgotynibu w populacji pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX;
- 2 porównania pośrednie z dopasowaniem populacji, dotyczące porównania filgotynibu z wybranymi komparatorami: ██████████ (dostarczone przez Zamawiającego) oraz Gharaibeh i wsp. 2020;
- 19 przeglądów systematycznych, w tym:
 - 12 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Gordon i wsp. 2019, Gordon i wsp. 2020; Gordon i wsp. 2020 (dostarczone przez Zamawiającego), Lee i Song 2020, Lee i Song 2020, Lee i Song 2020a, Lee i Song 2020b, Lee i Song 2020c, Best i wsp. 2021, Olivera i wsp. 2020, Alves i wsp. 2021, Solipuram i wsp. 2021;
 - 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Rocha i wsp. 2021, Nash i wsp. 2021, Kerschbaumer i wsp. 2020, Cantini i wsp. 2020, Kerschbaumer i wsp. 2020, Jegatheeswaran i wsp. 2019, Evangelatos i wsp. 2021;
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Jyseleca, streszczenie oraz pełny raport EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla produktu leczniczego Jyseleca w RZS, Plan Zarządzania Ryzykiem dla filgotynibu, zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz zintegrowaną analizę danych z zakresu bezpieczeństwa z badań dla filgotynibu;
- 6 badań nieopublikowanych: NCT05090410, FINCH 4, NCT04985435, NCT03926195, NCT04871919, NCT05119452.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
FINCH 1 <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences	<p>Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (30 krajów), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA^a (podejście do testowanej hipotezy: superiority FIL vs placebo, non-inferiority FIL vs adalimumab).</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru badań klinicznych.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 52 tygodnie, przy czym po 24 tygodniach pacjenci stosujący placebo byli rerandomizowani (1:1) do grupy leczonej filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę lub 100 mg/1x dobę (+MTX).</p> <p>Grupa badana I: filgotyn b 200 mg/1x dobę doustnie+ MTX; N= 477; Grupa badana II: filgotynib 100 mg/1x dobę doustnie+ MTX; N= 480; Grupa kontrolna I: adalimumab 40 mg, co 2 tygodnie, podskórnie+MTX, N=325; Grupa kontrolna II: placebo+MTX, N=477.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu, spełniający kryteria diagnozy RZS wg ACR 2010/EULAR; - umiarkowane do ciężkiego RZS, definiowane jako ≥ 6 opuchniętych stawów i ≥ 6 tkliwych stawów (w momencie wizyt przesiewowych i dnia 1 pomimo terapii MTX przez ≥ 12 tygodni i stałej dawce 7,5-25 mg/tydzień przez ≥ 4 tygodnie); - seropozytywność dla przeciwciał anty-CCP lub dodatni czynnik reumatoidalny (RF); ≥ 1 erozja stawu dłoni/nadgarstka i stóp lub ≥ 3 erozje w przypadku negatywnego czynnika reumatoidalnego; lub poziom CRP ≥ 6 mg/l; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology 20 (ACR20) w 12 tygodniu - główny punkt końcowy, - ocena jakości życia w kwestionariuszu HAQ-DI (ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index), - odsetek pacjentów z DAS28 (CRP) $< 2,6$; - zmiana wyniku w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde; - odsetek pacjentów DAS-28 (CRP) $\leq 3,2$; - zmiana wyniku w SF-36 (komponenty dotyczącej funkcjonowania fizycznego); - zmiana wyniku w skali ocena zmęczenia w skali Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F); - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ACR50, ACR70; - odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby (wg. Clinical Disease Activity Index; CDAI lub Simplified Disease Activity Index; SDAI); - odsetek pacjentów z remisją wg CDAI lub kryteriów Boolean; - ocena produktywności i aktywności (wg Activity Impairment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis); - ocena jakości życia w EQ-5D (ang. European Quality of Life-5 Dimensions scores); - ocena profilu bezpieczeństwa.
FINCH 2 <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences	<p>Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (114 ośrodków), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA (podejście do testowanej hipotezy: superiority FIL vs PLA).</p> <p>Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim RZS, pomimo leczenia MTX (nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs i csDMARDs), N=449.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> filgotyn b 200 mg/1x dobę doustnie + csDMARDs; N= 148; <u>Grupa badana II:</u> filgotynib 100 mg/1x dobę doustnie + csDMARDs, doustnie; N= 153;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu, z diagnozą RZS; - ≥ 6 obrzękniętych stawów (SJC66) i ≥ 6 tkliwych stawów (TJC68) w czasie wizyt przesiewowych i baseline, poziom CRP w surowicy ≥ 4 mg/l w ocenie centralnej, w czasie etapu przesiewowego; - aktywne RZS pomimo stosowania csDMARDs i nieodpowiednia odpowiedź lub nietolerancja 1 lub więcej wcześniej stosowanych bDMARDs. Wymagane przerwanie stosowania bDMARD 4 lub więcej tygodni (≥ 6 miesięcy dla bDMARD obniżających liczbę limfocytów B) 	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology 20 (ACR20) w 12 tygodniu - główny punkt końcowy, - ocena jakości życia w kwestionariuszu HAQ-DI (ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index), - odsetek pacjentów z DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ i z $< 2,6$; - zmiana wyniku w SF-36 (komponenty dotyczącej funkcjonowania fizycznego); - zmiana wyniku w skali

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo+csDMARDs, N=148.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>przed randomizacją. Pacjenci z objawami utajonej gruźlicy mogli zostać zakwalifikowani tylko wtedy, gdy właściwa profilaktyka została rozpoczęta przed pierwszą dawką badanych leków;</p> <p>- pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena zmęczenia w skali Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F); - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ACR50, ACR70; - odsetek pacjentów z poprawą TJC68 i SJC66 o co najmniej 20%, 50% i 70%; (jak również SJC28 i TJC28); - ocena nasilenia bólu [skala VAS 100 mm]; - ocena nasilenia choroby wg pacjenta i lekarza [skala VAS 100 mm]; - zmiana wyniku DAS28 CRP; - zmiana CDAI i SDAI; - odpowiedź na leczenie wg ACR-N i EULAR; - ocena produktywności i aktywności (wg Activity Impairment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis); - ocena jakości życia w SF-36 (komponenta fizyczna) i EQ-5d (ang. European Quality of Life–5 Dimensions scores); - ocena profilu bezpieczeństwa.

Opis porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (MAIC) włączonych zamieszczono w rozdziale „4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy” niniejszej AWA.

Opis przeglądów systematycznych zamieszczono w rozdziale „4.3. Komentarz Agencji” niniejszej AWA.

Opis badania DARWIN 3 (badanie nierandomizowane, FIL+MTX vs FIL, ocena długoterminowych efektów stosowania filgotynibu) znajduje się w tabeli 195 w rozdziale 14.4 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy (w tym badania DARWIN 3 - badanie nierandomizowane, FIL+MTX vs FIL, oceniające długoterminowe efekty stosowania filgotynibu).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości metodologicznej badań RCT przy pomocy narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych opisaną w Cochrane Handbook (wyniki w poniższych tabelach), a ocenę badania nierandomizowanego DARWIN 3 za pomocą skali NOS (szczegóły w rozdziale 14.9 AKL wnioskodawcy). Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

Jakość metodologiczną przeglądów systematycznych oceniono w skali AMSTAR 2 (szczegóły w rozdziale 14.10 AKL wnioskodawcy).

Tabela 12. Ocena ryzyka błędów systematycznych dla badania FINCH 1 wg narzędzia opublikowanego w Cochrane Handbook.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędów systematycznych	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 3:3:2:2 odpowiednio do grup badanych leczonych filgotyn bem w dawce 200 mg/1x dobę i 100 mg/1x dobę oraz do grup kontrolnych leczonych adalimumabem lub placebo, z zastosowaniem internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWSR); randomizacja ze stratyfikacją (region geograficzny, wcześniejsze stosowanie bDMARDs,

Kategoria	Decyzja	Komentarz
		obecność RF czy anti-CCP) przygotowana przez niezależnego statystyka.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowanie IWRS wskazują na prawidłowe ukrycie kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze i pacjenci byli zaślepieni
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze i pacjenci byli zaślepieni
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	W dostępnych referencjach zaraportowano wyniki dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FINCH 2.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1:1 odpowiednio do grup badanych leczonych filgotyn bem w dawce 200 mg/1x dobę i 100 mg/1x dobę oraz do grupy kontrolnej leczonej placebo, z zastosowaniem internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS); randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) ze stratyfikacją (region geograficzny, liczba wcześniej stosowanych bDMARDs, obecność RF czy anti-CCP) przygotowana przez niezależnego statystyka.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowanie IWRS wskazują na prawidłowe ukrycie kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze i pacjenci byli zaślepieni
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze i pacjenci byli zaślepieni
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	W dostępnych referencjach zaraportowano wyniki wymienionych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (s. 251-253 w AKL wnioskodawcy):

Ograniczenia badania FINCH 1:

- w przypadku porównania filgotynibu z adalimumabem w badaniu testowano hipotezę *non-inferiority* dla niektórych punktów końcowych; kalkulacja próby była przeprowadzona zgodnie z wytycznymi regulacyjnymi i oparta na metodzie opisanej przez Liu i wsp., która nie wymaga z góry określonego ustalonego marginesu równoważności ani założeń dotyczących stałości i czułości testu;

- do badania kwalifikowano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS; brak wyodrębnienia wyników w subpopulacji pacjentów z ciężkim nasileniem RZS, niemniej charakterystyka wyjściowa (średni wynik SDAI) wskazuje, że uczestniczyli w nim pacjenci o dużej aktywności choroby.

Ograniczenia badania FINCH 2:

- do badania kwalifikowano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS, brak wyodrębnienia wyników w subpopulacji pacjentów z ciężkim nasileniem RZS, niemniej charakterystyka wyjściowa (średni wynik SDAI) wskazuje, że uczestniczyli w nim pacjenci o dużej aktywności choroby;
- w analizie w podgrupach w zależności od liczby stosowanych terapii nie podano liczebności pacjentów, co uniemożliwiło obliczenie wartości NNT.

Ograniczenia badania DARWIN 3:

- badanie otwarte, kliniczne, nierandomizowane;
- relatywnie wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię (około 45%), przy czym okres obserwacji był bardzo długi (nawet do kilku lat);
- kilku pacjentów nie ukończyło badania na wniosek Sponsora, jednakże nie sprecyzowano dokładnej przyczyny;
- wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu stosowali wcześniej filgotynib (w zakresie dawek 50-200 mg/dobę) w badaniach RCT fazy IIb DARWIN 1 i DARWIN 2.

Ograniczenia przeglądów systematycznych:

- Gordon i wsp. 2020 - opracowanie nieopublikowane oficjalnie, dostarczone przez Zamawiającego; metodyka opracowania opisana częściowo na podstawie dokumentacji z NICE; brak szczegółowych danych dotyczących metodyki wykonania przeglądu baz w opracowaniu utrudnia jego ocenę w skali AMSTAR II;
- Gordon i wsp. 2019 – opracowanie nieopublikowane oficjalnie, dostarczone przez Zamawiającego; niewielka liczba badań w uwzględnionych w opracowaniu w przypadku subpopulacji po niepowodzeniu bDMARDs; brak szczegółowych danych dotyczących metodyki wykonania przeglądu baz w opracowaniu utrudnia jego ocenę w skali AMSTAR II; wyniki z zakresu bezpieczeństwa podano dla interwencji wnioskowanej i komparatorów w odniesieniu do csDMARDs;
- Gordon i wsp. 2020 – opracowanie nieopublikowane oficjalnie, dostarczone przez Zamawiającego; metodyka opracowania opisana częściowo na podstawie dokumentacji z NICE; niewielka liczba badań w uwzględnionych w opracowaniu – różnice pomiędzy badaniami wynikające z czasu trwania choroby; brak szczegółowych danych dotyczących metodyki wykonania przeglądu baz w opracowaniu utrudnia jego ocenę w skali AMSTAR II;
- Lee i Song 2020 – w opracowaniu uwzględniono jedynie porównanie filgotynibu z innymi inhibitorami JAK; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, krótki okres czasu, w którym raportowano wyniki (12 tygodni), niewielka liczba badań w sieci;
- Lee i Song 2020 – w opracowaniu uwzględniono jedynie porównanie filgotynibu z innymi inhibitorami JAK; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach RCT była zróżnicowana pod względem stosowanych wcześniej terapii; krótki okres czasu, w którym raportowano wyniki (12 tygodni), niewielka liczba badań w sieci;
- Lee i Song 2020a - w opracowaniu skupiono się głównie na porównaniu filgotynibu z tofacytynibem; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach RCT była zróżnicowana pod względem stosowanych wcześniej terapii; krótki okres czasu, w którym raportowano wyniki (12 tygodni lub 24 tygodnie);
- Lee i Song 2020b - w opracowaniu uwzględniono jedynie porównanie filgotynibu z innymi inhibitorami JAK i adalimumabem; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, niewielka liczba badań w sieci;
- Lee i Song 2020c – głównym celem przeglądu było porównanie filgotynibu w dawce 200 mg vs 100 mg, niemniej jednak przedstawiono też wyniki porównania z adalimumabem i placebo; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach RCT była zróżnicowana pod względem stosowanych wcześniej terapii; ocena jedynie jednego punktu końcowego

z zakresu skuteczności klinicznej, w badaniu nie oceniono jakości metodologicznej włączonych badań, niewielka liczba badań włączonych do przeglądu, brak danych ilu analityków ekstrahowało dane z badań;

- Best i wsp. 2021 - brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, ocena jedynie jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej, w badaniu nie oceniono jakości metodologicznej włączonych badań; badania uwzględnione w przeglądzie pochodziły z innych przeglądów, brak informacji o sposobie identyfikacji badań dla filgotynibu;
- przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Rocha i wsp. 2021, Nash i wsp. 2021, Kerschbaumer i wsp. 2020, Cantini i wsp. 2020, Kerschbaumer i wsp. 2020, Jegatheeswaran i wsp. 2019, Evangelatos i wsp. 2021;
- Alves i wsp. 2021 – tylko jedno badanie dla filgotynibu, brak danych na temat dawkowania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Porównanie pośrednie Gharaibeh 2020 opublikowano jedynie w postaci abstraktu.
- Redukcja wielkości próby po dopasowaniu charakterystyk populacji w opracowaniu [redacted] będzie mieć negatywny wpływ na obniżenie mocy statystycznej testów wykazujących różnice pomiędzy interwencjami.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (s. 251 AKL wnioskodawcy):

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej:

- brak badań randomizowanych, porównujących bezpośrednio efekty działania filgotynibu z tofacytynibem, baricytynibem, upadacytynibem, tocilizumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem pegol, golimumabem, rytuksymabem – konieczność oparcia porównań z tymi komparatorami o dostępne porównania pośrednie z dopasowaniem populacji i meta-analizy sieciowe;
- populację pacjentów włączoną do badań dla filgotynibu stanowili chorzy z nasileniem (aktywnością) RZS umiarkowanym do ciężkiego; brak wyodrębnionych danych dla osób z ciężkim RZS; w porównaniach pośrednich (MAIC, NMA) uwzględniona ogólna populacja pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego – wynika to z faktu, że w takiej populacji zarejestrowane są zarówno interwencja wnioskowana jak i komparatory – ograniczenie leczenia do pacjentów z wysoką aktywnością choroby wynika jedynie ze sposobu refundacji tsDMARDs i bDMARDs w Polsce;
- brak badań, w których filgotynib stosowano po niepowodzeniu innych inhibitorów JAK.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX

Główny punkt końcowy

Główny punkt końcowy badania stanowił odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną zgodnie z kryteriami ACR20 w 12 tygodniu terapii.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – główny punkt końcowy

Punkt końcowy	Okres lecz. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX, N=475	ADA+MTX N=325	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, % [95% CI] (główny p.k.)	12	76,6% [72,7%; 80,5%], n=364	70,5% [65,3%; 75,6%], n=229	1,09 [1,00; 1,19]	=0,05* <0,05^	17 [9; 7811]

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, ^wartości podane w referencji (analiza eksploracyjna).

Przeprowadzona analiza (w referencji) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z adalimumabem, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni.

Badanie nie było ukierunkowane na wykazanie przewagi filgotynibu względem adalimumabu.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie w populacji pacjentów filgotynibu zamiast adalimumabu spowoduje, że 1 pacjent na 17 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Kluczowe, dodatkowe punkty końcowe

Kluczowe dodatkowe punkty końcowe stanowiły: zmiana wyniku HAQ-DI, zmiana wyniku w SF-36, odsetek pacjentów który uzyskał wartość DAS28-CRP $\leq 3,2$ (niską aktywność choroby) i $< 2,6$ (remisję choroby) po 12 i 24 tygodniach terapii, zmiana wyniku FACIT-F względem wartości wyjściowych oraz zmiana wyniku w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (mTSS) w 24 tygodniu terapii

Tabela 15. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe ciągłe punkty końcowe

Punkt końcowy	Okres lecz./ obs. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX	ADA+MTX	WMD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana wyniku HAQ-DI, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)\$	12	-0,69 (0,61) N=457	-0,61 (0,56) N=311	-0,08 [-0,17; 0,01]	<0,05[^] >0,05*
Zmiana wyniku mTSS, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)\$	24	0,13 (0,9) N=405	0,16 (0,95) N=271	-0,03 [-0,15; 0,09]	>0,05*
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty fizycznej, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)&	12	9,2 (8,1) N=459	8,4 (7,9) N=310	0,8 [-0,36; 1,96]	>0,05*
Zmiana wyniku w FACIT-F, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)&	12	9,2 (9,8) N=452	8,8 (9,2) N=304	0,4 [-0,99; 1,79]	>0,05*

*wartości obliczone na podstawie danych z referencji; ^wartości podane w referencji. \$kluczowe drugorzędowe punkty końcowe bez testowania hierarchicznego. &kluczowe drugorzędowe punkty końcowe bez wielokrotnej adjustacji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem skuteczności ocenianej w skali/kwestionariuszu:

- HAQ-DI w okresie obserwacji wynoszącym 12 tyg. (wynik istotny stat. na podst. wartości p z referencji);
- mTSS w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie;
- SF-36 (dla komponenty fizycznej) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni;
- FACIT-F w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe dychotomiczne punkty końcowe

Punkt końcowy	Okres lecz./ obs. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX	ADA+MTX	Średnia % różnica [95% CI]^/RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do $\leq 3,2$, n/N (%); [95% CI]\$ [kluczowy p. k. dla porównania z ADA]	12	236/475, 49,7% [45,1; 54,3]	141/325, 43,4% [37,8; 48,9]	Średnia % różnica: 6,3 [-1,0; 13,6]^ (sup.) RB=1,15 [0,98; 1,34]	0,069 [^] (sup.) <0,001[^] (non-inf.) >0,05*	-
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do $< 2,6$, n/N (%); [95% CI]\$	12	162/475, 34,1% [29,7; 38,5]	77/325, 23,7% [18,9; 28,5]	Średnia % różnica: 10,4 [3,9; 17,0]^ (sup.) RB=1,44 [1,15; 1,82]	<0,001[^] (non-inf.) 0,001[^] (sup.)	10 [7; 25]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; ^wartości podane w referencji (non-inferiority). \$kluczowe drugorzędowe punkty końcowe bez wielokrotnej adjustacji; sup. – superiority; non-inf. – non-inferiority

Przeprowadzona analiza wykazała, że filgotynib+MTX jest nie gorszy od adalimumabu+MTX, pod względem odsetka pacjentów z redukcją DAS28(CRP) do $\leq 3,2$ ($p < 0,001$, dla non-inferiority).

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:

- redukcji wyniku w DAS28-CRP <2,6 tj. uzyskania remisji w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (NNT=10; co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu u 1 pacjenta na 10 leczonych, spowoduje redukcję wyniku DAS-CRP do <2,6, w analizowanym okresie obserwacji).

Pozostałe punkty końcowe

Tabela 17. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX – dodatkowe, dychotomiczne punkty końcowe

Punkt końcowy	Okres lecz. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX N=475	ADA+MTX N=325	Średnia różnica [95% CI]^A/RB [95% CI]^*	Wartość p*	NNT [95% CI]^*
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, n* (%), [95% CI]	24	371*; 78,1% [74,3; 81,9]	242*; 74,5% [69,6; 79,4]	RB=1,05 [0,97; 1,14]	>0,05	-
	52	372*; 78,3% [74,5; 82,1]	239*; 73,5% [68,6; 78,5]	4,8% [-1,5; 11,1] RB=1,06 [0,98; 1,16]	0,10 (eksp.)^A >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50, n* (%), [95% CI]	12	224*; 47,2% [42,6; 51,8]	114*; 35,1% [29,7; 40,4]	RB=1,34 [1,13; 1,61]	<0,05*	9 [6; 20]
	24	275*; 57,9% [53,3; 62,4]	170*; 52,3% [46,7; 57,9]	RB=1,11 [0,97; 1,26]	>0,05*	-
	52	296*; 62,3% [57,9; 66,8]	192*; 59,1% [53,6; 64,6]	3,2% [-3,9; 10,4] RB=1,05 [0,94; 1,19]	0,32 (eksp.)^A >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70, n* (%), [95% CI]	12	124*; 26,1% [22,1; 30,2]	46*; 14,2% [10,2; 18,1]	RB=1,84 [1,36; 2,51]	<0,05*	9 [6; 16]
	24	173*; 36,4% [32,0; 40,9]	98*; 30,2% [25,0; 35,3]	RB=1,21 [0,99; 1,48]	>0,05*	-
	52	210*; 44,2% [39,6; 48,8]	128*; 39,4% [33,9; 44,9]	4,8 [-2,4; 12,0] RB=1,12 [0,95; 1,33]	0,15 (eksp.)^A >0,05*	-
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do <2,6, n/N (%); [95% CI]	24	230*; 48,4% [43,8; 53,0]	116*; 35,7% [30,3; 41,1]	RB=1,89 [1,62; 2,22]	<0,05*	4 [3; 5]
	52	256*; 53,9% [49,3; 58,5]	150*; 46,2% [40,6; 51,7]	7,7% [0,4; 15,0] RB=1,17 [1,01; 1,35]	0,024 (eksp.)^A <0,05*	13 [7; 147]
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do ≤3,2, n (%); [95% CI]	24	288*; 60,6% [56,1; 65,1]	164*; 50,5% [44,9; 56,1]	RB=1,17 [1,01; 1,35]	<0,05*	13 [7; 147]
	52	313*; 65,9% [61,5; 70,3]	191*; 58,8% [53,3; 64,3]	7,1% [0; 14,2] RB=1,12 [1,00; 1,26]	0,031 (eksp.)^A <0,05*	15 [8; 326]
Pacjenci z redukcją wartości CDAI do ≤10, n (%); [95% CI]	12	218*; 45,9% [41,3; 50,5]	125*; 38,5% [33,0; 43,9]	RB=1,19 [1,01; 1,42]	<0,001 (eksp., non-inf.)^A <0,05*	14 [7; 224]
	24	286*; 60,2% [55,7; 64,7]	161*; 49,5% [43,9; 55,1]	RB=1,22 [1,07; 1,39]	<0,001 (eksp., non-inf.)^A <0,05*	10 [6; 28]
	52	318*; 66,9% [62,6; 71,3]	199*; 61,2% [55,8; 66,7]	5,7% [-1,3; 12,8] RB=1,09 [0,98; 1,22]	0,077 (eksp.)^A >0,05*	-
Pacjenci z redukcją wartości SDAI do ≤11, n (%); [95% CI]	12	223*; 46,9% [42,4; 51,5]	125*; 38,5% [33,0; 43,9]	RB=1,22 [1,04; 1,45]	<0,05*	12 [7; 67]
	24	286*; 60,2% [55,7; 64,7]	164*; 50,5% [44,9; 56,1]	RB=1,19 [1,05; 1,36]	<0,05*	11 [6; 37]
	52	320*; 67,4% [63,0; 71,7]	195*; 60,0% [54,5; 65,5]	7,4% [0,3; 14,4] RB=1,12 [1,01; 1,26]	0,025 (eksp.)^A <0,05*	14 [8; 166]
Pacjenci z redukcją wartości CDAI do ≤2,8, n (%); [95% CI]	12	59*; 12,4% [9,3; 15,5]	19*; 5,8% [3,1; 8,6]	RB=2,12 [1,30; 3,49]	<0,001 (eksp., non-inf.)^A <0,05*	16 [10; 40]
	24	101*; 21,3% [17,5; 25,0]	55*; 16,9% [12,7; 21,2]	RB=1,26 [0,94; 1,69]	<0,001 (eksp., non-inf.)^A >0,05*	-
	52	140*; 29,5% [25,3; 33,7]	74*; 22,8% [18,1; 27,5]	6,7% [0,3; 13,1] RB=1,29 [1,02; 1,66]	0,028 (eksp.)^A <0,05*	15 [8; 217]

Punkt końcowy	Okres lecz. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX N=475	ADA+MTX N=325	Średnia różnica [95% CI]^/RB [95% CI]^*	Wartość p*	NNT [95% CI]^*
Pacjenci z redukcją wartości SDAI do $\leq 3,3$, n (%); [95% CI]	12	61*; 12,8% [9,7; 16,0]	22*; 6,8% [3,9; 9,7]	RB=1,90 [1,20; 3,02]	<0,05*	17 [10; 54]
	24	110*; 23,2% [19,3; 27,1]	55*; 16,9% [12,7; 21,2]	RB=1,37 [1,03; 1,83]	<0,05*	17 [9; 187]
	52	141*; 29,7% [25,5; 33,9]	78*; 24,0% [19,2; 28,8]	5,7% [-0,8; 12,1] RB=1,24 [0,98; 1,57]	0,064 (eksp.)^ >0,05*	-
Pacjenci z remisją wg kryteriów Boolean, n (%); [95% CI]	12	45*; 9,5% [6,7; 12,2]	17*; 5,2% [2,7; 7,8]	RB=1,81 [1,07; 3,10]	<0,05*	24 [13; 200]
	24	88*; 18,5% [14,9; 22,1]	43*; 13,2% [9,4; 17,1]	RB=1,40 [1,005; 1,96]	<0,05*	19 [10; 1361]
	52	107*; 22,5% [18,7; 26,4]	55*; 16,9% [12,7; 21,2]	5,6% [-0,2; 11,4] RB=1,33 [1,00; 1,79]	0,044 (eksp.)^ >0,05*	-
Pacjenci z poprawą wyniku HAQ-DI $\geq 0,22$, n (%); [95% CI]	52	348*; 75,8% [71,8; 79,8] N=459	222*; 70,3% [65,1; 75,5] N=316	RB=1,08 [0,99; 1,18]	>0,05*	-
Pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)	12	234/455 (51,4%)	138/308 (44,8%)	RB=1,15 [0,99; 1,34]	>0,05*	-
	24	284/415 (68,4%)	163/281 (58,0%)	RB=1,18 [1,05; 1,33]	<0,05*	10 [6; 32]
	52	308/393 (78,4%)	189/259 (73,0%)	RB=1,07 [0,98; 1,18]	>0,05*	-
Pacjenci z umiarkowaną odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)	12	188/455 (41,3%)	138/308 (44,8%)	RB=0,92 [0,78; 1,09]	>0,05*	-
	24	124/415 (29,9%)	97/281 (34,5%)	RB=0,87 [0,70; 1,08]	>0,05*	-
	52	82/393 (20,9%)	66/259 (25,5%)	RB=0,82 [0,62; 1,09]	>0,05*	-

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, ^wartości podane w referencji, eksp. – eksploracyjnie, non-inf. – non-inferiority

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 po 12 tygodniach terapii (NNT=9);
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 po 12 tygodniach terapii (NNT=9);
- redukcji wartości DAS28-CRP do $<2,6$ po 24 tygodniach terapii (NNT=4) i po 52 tyg. terapii (NNT=13);
- redukcji wartości DAS28-CRP do $\leq 3,2$ po 24 tygodniach terapii (NNT=13) i po 52 tyg. terapii (NNT=15);
- redukcji CDAI do ≤ 10 po 12 tygodniach (NNT=14) i 24 tygodniach (NNT=10) terapii,
- redukcji SDAI do ≤ 11 po 12 tygodniach (NNT=12), 24 tygodniach (NNT=11) i 52 tyg. (NNT=14) terapii;
- redukcji CDAI do $\leq 2,8$ po 12 tygodniach (NNT=16) i 52 tygodniach (NNT=15) terapii;
- redukcji SDAI do $\leq 3,3$ po 12 tygodniach (NNT=17) i 24 tygodniach (NNT=17) terapii;
- remisji wg kryteriów Boolean w 12 tygodniu (NNT=24) i 24 tygodniu terapii (NNT=19);
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach terapii (NNT=10).

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 po 24 i 52 tygodniach terapii;
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 po 24 i 52 tygodniach terapii;
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 po 24 i 52 tygodniach terapii;
- redukcji wartości DAS28-CRP do $<2,6$ po 52 tygodniach terapii;
- redukcji CDAI do ≤ 10 po 52 tygodniach terapii;

- redukcji CDAI do $\leq 2,8$ po 24 tygodniach terapii;
- redukcji SDAI do $\leq 3,3$ po 52 tygodniach terapii;
- remisji wg kryteriów Boolean w 52 tygodniu terapii;
- poprawy wyniku HAQ-DI $\geq 0,22$ w 52 tygodniu terapii;
- dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR po 12 i 52 tygodniach terapii;
- umiarkowanej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR po 12, 24 i 52 tygodniach terapii.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – dodatkowe ciągle punkty końcowe

Punkt końcowy	Okres lecz./ obs. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX	ADA+MTX	Różnica LSM vs ADA [95% CI]^/WMD [95% CI]^*	Wartość p
Zmiana wyniku HAQ-DI, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	24	-0,82 (0,63) N=418	-0,78 (0,63) N=283	WMD=-0,04 [-0,14; 0,06]	>0,05*
	52	-0,93 (0,65) N=400	-0,85 (0,65) N=265	-0,09 [-0,17; -0,01] WMD=-0,08 [-0,18; 0,05]	0,036 (ekspl.)^ >0,05*
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty fizycznej, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	24	10,4 (8,5) N=434	10,4 (8,5) N=283	WMD=0 [-1,27; 1,27]	>0,05*
	52	12,0 (8,7) N=399	12,4 (9,2) N=265	0,1 [-1,1; 1,3] WMD=-0,4 [-1,80; 1,00]	0,84 (ekspl.)^ >0,05*
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty psychicznej, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12	5,4 (9,45) N=458	4,9 (9,69) N=310	WMD=0,5 [-0,88; 1,88]	>0,05*
	24	6,1 (9,23) N=424	5,3 (9,25) N=283	WMD=0,8 [-0,59; 2,19]	>0,05*
	52	6,7 (10,53) N=399	6,7 (9,90) N=265	WMD=0 [-1,60; 1,60]	>0,05*
Zmiana wyniku w FACIT-F, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	24	10,5 (10,6) N=413	10,3 (9,7) N=273	WMD=0,2 [-1,37; 1,77]	>0,05*
	52	11,9 (10,2) N=384	11,7 (10,8) N=254	0,7 [-0,6; 2,0] WMD=0,2 [-1,46; 1,86]	0,28 (ekspl.)^ >0,05*
Zmiana wyniku w TJC68, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12	-17 (11,1) N=458	-15 (9,9) N=311	-1 [-3; 0] WMD=-2 [-3,53; -0,47]	0,015 (ekspl.)^ <0,05*
	24	-20 (12,1) N=418	-18 (11,1) N=283	-2 [-3; -1] WMD=-2 [-3,77; -0,23]	0,001 (ekspl.)^ <0,05*
	52 tyg	-21 (12,2) N=400	-20 (11,4) N=265	-1 [-2; 0] WMD=-1 [-2,85; 0,85]	0,015 (ekspl.)^ >0,05*
Zmiana wyniku w TJC28, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tyg	-10 (6,4) N=458	-9 (5,7) N=311	-1 [-2; 0] WMD=-1 [-1,88; -0,12]	0,026 (ekspl.)^ <0,05*
	24 tyg	-12 (6,2) N=418	-11 (6,1) N=283	-1 [-2; 0] WMD=-1 [-1,93; -0,07]	0,002 (ekspl.)^ <0,05*
	52 tyg	-13 (6,0) N=400	-12 (5,8) N=265	-1 [-2; 0] WMD=-1 [-1,92; -0,08]	0,012 (ekspl.)^ <0,05*
Zmiana wyniku w SJC66, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tyg	-11 (7,5) N=458	-11 (7,1) N=311	-1 [-2; 0] WMD=0 [-1,06; 1,06]	0,060 (ekspl.)^ >0,05*
	24 tyg	-13 (7,8) N=418	-13 (6,9) N=283	-1 [-2; 0] WMD=0 [-1,12; 1,12]	0,004 (ekspl.)^ p>0,05*
	52 tyg	-14 (8,1) N=400	-14 (7,5) N=265	-1 [-1; 0] WMD=0 [-1,22; 1,22]	0,018 (ekspl.)^ >0,05*
Zmiana wyniku w SJC28, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tyg	-8 (5,2) N=458	-8 (4,9) N=311	0 [-1; 0] WMD=0 [-0,73; 0,73]	0,088 (ekspl.)^ >0,05*
	24 tyg	-10 (5,0) N=418	-9 (4,7) N=283	-1 [-1; 0] WMD=-1 [-1,74; -0,26]	0,001 (ekspl.)^ <0,05*
	52 tyg	-10 (5,1) N=400	-10 (4,7) N=265	0 [-1; 0] WMD=0 [-0,77; 0,77]	0,010 (ekspl.)^ >0,05*

Punkt końcowy	Okres lecz./ obs. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX	ADA+MTX	Różnica LSM vs ADA [95% CI]^/WMD [95% CI]^*	Wartość p
Zmiana ogólnej oceny zdrowia wg pacjenta (SGA), względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tyg	-33 (24,8) N=457	-28 (23,2) N=311	-5 [-8; -1] WMD=-5 [-8,48; -1,52]	0,005 (ekspl.)^ <0,05*
	24 tyg	-39 (25,8) N=418	-36 (24,9) N=283	-3 [-6; 1] WMD=-3 [-6,84; 0,84]	0,097 (ekspl.)^ >0,05*
	52 tyg	-44 (24,4) N=400	-42 (25,7) N=265	-2 [-5; 1] WMD=-2 [-5,87; 1,87]	0,28 (ekspl.)^ >0,05*
Zmiana ogólnej oceny zdrowia wg lekarza (PGA), względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tyg	-41 (20,2) N=457	-39 (20,4) N=308	-3 [-5; 0] WMD=-2 [-4,93; 0,93]	0,030 (ekspl.)^ >0,05*
	24 tyg	-48 (19,2) N=413	-47 (19,4) N=283	-2 [-4; 0] WMD=-1 [-3,92; 1,92]	0,11 (ekspl.)^ >0,05*
	52 tyg	-53 (18,2) N=400	-52 (18,9) N=265	-1 [-3; 1] WMD=-1 [-3,87; 1,87]	0,32 (ekspl.)^ >0,05*
Zmiana nasilenia bólu w skali VAS w ocenie pacjenta, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tyg	-31 (26,9) N=457	-27 (23,6) N=311	-4 [-7; -1] WMD=-4 [-7,69; -0,31]	0,018 (ekspl.)^ <0,05*
	24 tyg	-38 (27,0) N=418	-35 (24,2) N=283	-3 [-6; 1] WMD=-3 [-6,91; 0,91]	0,096 (ekspl.)^ >0,05*
	52 tyg	-43 (26,2) N=400	-41 (25,6) N=265	-2 [-5; 2] WMD=-2 [-6,03; 2,03]	0,31 (ekspl.)^ >0,05*
Zmiana poziomu hsCRP [mg/l], względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12	-11,0 (18,7) N=456	-7,8 (20,6) N=308	-1,8 [-3,8; 0,3] WMD=-3,2 [-6,02; -0,38]	0,094 (ekspl.)^ <0,05*
	24	-11,8 (20,7) N=416	-6,2 (24,2) N=281	-4,5 [-6,6; -2,3] WMD=-5,6 [-8,96; -2,24]	<0,001 (ekspl.)^ <0,05*
	52	-12,2 (20,8) N=396	-9,6 (16,5) N=259	-0,4 [-1,8; 0,9] WMD=-2,6 [-5,61; 0,41]	0,53 (ekspl.)^ >0,05*
Zmiana wyniku DAS28-CRP, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12	-2,5 (1,24) N=455	-2,2 (1,12) N=308	WMD=-0,3 [-0,47; -0,13]	<0,05*
	24	-3,1 (1,17) N=415	-2,7 (1,20) N=281	WMD=-0,4 [-0,58; -0,22]	<0,05*
	52	-3,4 (1,11) N=393	-3,1 (1,13) N=259	WMD=-0,3 [-0,48; -0,12]	<0,05*
Poprawa ACR-N, średnia % (SD)	12	46,8 (28,46) N=445	40,4 (26,18) N=300	WMD=6,4 [2,36; 10,44]	<0,05*
	24	58,8 (27,76) N=402	54,3 (28,13) N=276	WMD=4,5 [0,22; 8,78]	<0,05*
	52	66,0 (25,89) N=385	63,5 (27,03) N=255	WMD=2,5 [-1,67; 6,67]	>0,05*
Zmiana CDAI, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12	-26,0 (12,41) N=456	-23,5 (11,43) N=308	WMD=-2,5 [-4,24; -0,76]	<0,05*
	24	-30,6 (11,8) N=413	-28,4 (11,45) N=283	WMD=-2,2 [-3,96; -0,44]	<0,05*
	52	-32,9 (11,69) N=399	-31,6 (11,44) N=265	WMD=-1,3 [-3,10; 0,50]	>0,05*
Zmiana SDAI, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12	-27,1 (12,69) N=454	-24,3 (12,03) N=305	WMD=-2,8 [-4,60; -0,996]	<0,05*
	24	-31,8 (12,18) N=410	-29,0 (12,19) N=281	WMD=-2,8 [-4,65; -0,95]	<0,05*
	52	-34,1 (12,15) N=393	-32,6 (11,99) N=259	WMD=-1,5 [-3,40; 0,40]	>0,05*

Punkt końcowy	Okres lecz./ obs. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX	ADA+MTX	Różnica LSM vs ADA [95% CI]^/WMD [95% CI]^*	Wartość p
Zmiana mTSS, wzgl. wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	52	0,21 (1,434) N=417	0,58 (3,621) N=273	WMD=-0,37 [-0,76; 0,02]	>0,05*

^wartości podane w referencji. *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; LSM – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów. ACR-N - American College of Rheumatology N Percent Improvement (poprawa % wg ACR); ekspl. - eksploracyjnie, hsCRP – poziom białka c-reaktywnego oznaczany metodą o wysokiej czułości.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$):

- większą redukcją JTC68 po 12 i 24 tygodniach terapii;
- większą redukcją SJC28 po 24 tygodniach terapii;
- poprawą ogólnej oceny zdrowia wg pacjenta w 12 tygodniu terapii;
- redukcją nasilenia bólu w ocenie pacjenta po 12 tygodniach terapii;
- redukcją poziomu hsCRP po 12 i 24 tygodniach terapii;
- redukcją wskaźnika DAS28-CRP po 12, 24 i 52 tygodniach terapii;
- większą poprawą ACR-N po 12 i 24 tygodniach terapii;
- większą poprawą CDAI i SDAI po 12 i 24 tygodniach terapii.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:

- zmiany wyniku w HAQ-DI po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany wyniki w SF-36 dla komponenty fizycznej po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany wyniki w SF-36 dla komponenty psychicznej po 12, 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany wyniku w FACIT-F po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany TJC68 po 52 tygodniach terapii;
- zmiany SJC66 po 12, 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany SJC28 po 12 i 52 tyg. terapii (w analizie eksploracyjnej w referencji – wynik istotny statystycznie);
- zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia wg lekarza po 12, 24 i 52 tyg. terapii (w analizie eksploracyjnej w referencji – wynik istotny statystycznie);
- zmiany nasilenia bólu w ocenie pacjenta po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany poziomu hsCRP po 52 tygodniach terapii;
- ACR-N po 52 tygodniach terapii;
- zmiany CDAI i SDAI po 52 tygodniach terapii;
- zmiany mTSS po 52 tygodniach terapii.

Ocenę aktywności zawodowej przeprowadzano w kwestionariuszu Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis (WPAI-RA), w którym wyższy wynik oznacza większą niesprawność i mniejszą produktywność.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX – ocena aktywności zawodowej

Punkt końcowy	Okres lecz./ obs. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX	ADA+MTX	WMD [95% CI]^*	Wartość p*
WPAI-RA [absenteizm] % opuszczonego czasu pracy; średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12	-4,3 (22,55) N=167	-7,5 (28,79) N=103	3,2 [-2,97; 9,37]	>0,05
	24	-6,1 (24,77) N=157	-9,3 (28,99) N=100	3,2 [-3,44; 9,84]	>0,05
	52	-6,8 (26,27) N=154	-7,1 (24,00) N=89	0,3 [-6,35; 6,95]	>0,05
WPAI-RA [prezenteizm] % nieefektywnego czasu pracy; średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12	-24,1 (25,83) N=160	-22,9 (24,88) N=96	-1,2 [-7,65; 5,25]	>0,05
	24	-27,4 (26,37) N=151	-23,3 (27,56) N=93	-4,1 [-11,03; 2,83]	>0,05

Punkt końcowy	Okres lecz./ obs. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX	ADA+MTX	WMD [95% CI]*	Wartość p*
	52	-31,7 (27,44) N=144	-29,4 (27,91) N=84	-2,3 [-9,73; 5,13]	>0,05
WPAI-RA - % ogólnego upośledzenia wydajności pracy, średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12	-23,2 (28,18) N=160	-22,8 (26,61) N=96	-0,4 [-7,38; 6,58]	>0,05
	24	-27,1 (27,78) N=151	-23,6 (29,40) N=93	-3,5 [-10,84; 3,84]	>0,05
	52	-31,6 (29,17) N=144	-29,3 (29,38) N=84	-2,3 [-10,17; 5,57]	>0,05
WPAI-RA - % upośledzenia aktywności, średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12	-26,5 (25,17) N=452	-22,6 (24,93) N=303	-3,9 [-7,55; -0,25]	<0,05
	24 tyg	-30,7 (26,20) N=413	-28,6 (24,99) N=273	-2,1 [-6,03; 1,83]	>0,05
	52 tyg	-34,8 (26,74) N=384	-32,9 (26,03) N=254	-1,9 [-6,09; 2,29]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie absenteizmu i prezenteizmu szacowanych w kwestionariuszu WPAI-RA, oraz ogólnego upośledzenia wydajności pracy po 12, 24 i 52 tygodniach terapii oraz upośledzenia aktywności po 24 i 52 tygodniach terapii. Odnotowano jednakże istotną statystycznie ($p<0,05$) poprawę na rzecz filgotynibu w zakresie mniejszego upośledzenia aktywności po 12 tygodniach terapii.

W przypadku jakości życia ocenianej w skali EQ-5D-5L w czasie trwania badania (w 12, 24 i 52 tygodniu terapii) w wyniku terapii filgotynibem w porównaniu z adalimumabem odnotowano porównywalne wyniki (tj. zbliżony odsetek pacjentów z obu grup nie doświadczał problemów w danej kategorii czy też doświadczał problemów o różnym nasileniu) w zakresie: mobilności; samoopieki; codziennej aktywności; bólu/dyskomfortu i lęku/depresji.

Tabela 20. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX – ocena jakości życia w EQ-5D-5L

Punkt końcowy	Okres lecz./ obs. [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę +MTX	ADA+MTX	WMD [95% CI]*	Wartość p*
EQ-5D-5L – VAS – ocena aktualnego stanu zdrowia; średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12	18 (26,3) N=452	17 (27,1) N=304	1 [-2,87; 4,87]	>0,05
	24	19 (30,5) N=413	21 (28,8) N=273	-2 [-6,56; 2,56]	>0,05
	52	25 (29,3) N=384	24 (29,2) N=254	1 [-3,64; 5,64]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. VAS – wizualna skala analogowa, w której 100 mm – najlepszy możliwy stan zdrowia, a 0 – najgorszy możliwy stan zdrowia.

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIIBU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ BIOLOGICZNYMI DMARDs

Pomimo, że wnioskodawca włączył do analizy klinicznej badanie FINCH 2 porównujące filgotynib z placebo, to odstąpiono od prezentacji jego wyników w niniejszej AWA, gdyż placebo nie stanowi komparatora w analizie klinicznej. Wyniki te zamieszczono w rozdziale 5.1.2 analizy klinicznej wnioskodawcy.

ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIIBU W PORÓWNANIU DO KOMPATORÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX – wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji

W niniejszym rozdziale opisano porównania pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. Matching-adjusted indirect comparison; MAIC) filgotynibu stosowanego wraz z MTX/csDMARD względem głównych komparatorów tj. inhibitorów JAK na podstawie: [redacted] (otrzymanej od Zamawiającego) oraz Gharaibeh i wsp. 2020.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Gharaibeh i wsp. 2020

W opracowaniu Gharaibeh i wsp. 2020, przedstawiono wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (ang. *Matching-adjusted indirect comparison; MAIC*) filgotynibu stosowanego wraz z MTX względem tofacytynibu

stosowanego wraz z MTX, w populacji dorosłych pacjentów z RZS, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX.

Zakotwiczony MAIC został przeprowadzony przy użyciu indywidualnych danych pacjentów z badania FINCH-1, uwzględniającego porównanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę + MTX vs adalimumab 40 mg + MTX oraz opublikowanych danych z badania ORAL STRATEGY, w którym porównywano zastosowanie tofacytynibu 5 mg/2x dobę + MTX w porównaniu z adalimumabem w dawce 40 mg + MTX. Pacjentów z badania FINCH-1 dostosowano na podstawie wieku, płci, rasy, liczby tkliwych i obrzękniętych stawów spośród 28 ocenianych, poziomu białka C-reaktywnego i ogólnej oceny pacjenta, w celu dopasowania do wyjściowych cech pacjentów z badania dedykowanemu tofacytynibowi. Po dopasowaniu zastosowano testy Walda do zbadania istotnych różnic w ACR 20/50/70 i wynikach remisji klinicznych (tj. SDAI \leq 3,3, CDAI \leq 2,8, DAS28(CRP) $<$ 2,6, remisja wg Boolean) między filgotynibem + MTX a tofacytynibem (5 mg) + MTX względem adalimumabu (40 mg) + MTX.

Tabela 38. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX i tofacytynibu+MTX, w odniesieniu do adalimumabu+MTX.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	FIL 200 mg/1x dobę+MTX vs ADA+MTX	TOF 5 mg/2x dobę+MTX vs ADA+MTX	Średnia różnica w różnicy (<i>mean difference in difference</i>)*	Wartość p
% redukcja ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) dla porównania vs adalimumab + MTX					
Odpowiedź na leczenie wg ACR20	12	10,4%	1,6%	8,8%	0,065
	24	5,7%	2,2%	3,5%	0,446
	52	9,3%	2,6%	6,7%	0,161
Odpowiedź na leczenie wg ACR50	12	16,9%	3,4%	13,5%	0,009
	24	6,8%	2,2%	4,6%	0,390
	52	4,8%	1,8%	3,0%	0,559
Odpowiedź na leczenie wg ACR70	12	12,9%	4,6%	8,3%	0,042
	24	7,1%	4,3%	2,8%	0,553
	52	7,3%	3,1%	4,2%	0,403
DAS28 (CRP) $<$ 2,6	24	12,7%	2,6%	10,1%	0,045
	52	8,3%	-4,9%	13,2%	0,011
SDAI \leq 3,3	24	6,4%	0,3%	6,1%	0,124
	52	6,7%	0,2%	6,5%	0,133
CDAI \leq 2,8	24	3,6%	0,6%	3,0%	0,441
	52	7,2%	1,8%	5,4%	0,233
Remisja wg Boolean	24	5,7%	-0,6%	6,3%	0,072
	52	7,2%	0,9%	6,3%	0,108

*wartość podana w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że pacjenci z RZS stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie statystycznie częściej poprawy w zakresie ACR50 i ACR70 w porównaniu do tofacytynibu + MTX, ze średnią różnicą w różnicy (ang. *difference in difference*) wynoszącą odpowiednio 13,5% ($p < 0,05$) i 8,3% ($p < 0,05$) oraz liczbą poprawą wyników ACR50 i ACR70 po 12, 24 i 52 tygodniach terapii.

Po 24 tygodniach terapii, pacjenci stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie statystycznie większej poprawy w zakresie remisji klinicznej wg DAS28 (CRP) w porównaniu do tofacytynibu + MTX, ze średnią różnicą w różnicy wynoszącą 10,1% ($p < 0,05$), jak również poprawę liczbą innych parametrów z zakresu skuteczności (SDAI, CDAI, remisji wg Boolean). Po 52 tygodniach pacjenci stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie większej poprawy w zakresie remisji klinicznej DAS28 (CRP) w porównaniu z tofacytynibem + MTX ze średnią różnicą w różnicy wynoszącą 13,2% ($p < 0,05$) oraz liczbą poprawą w zakresie pozostałych wyników z zakresu skuteczności (SDAI, CDAI, remisji wg Boolean).

ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA bDMARDs – wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 w porównaniu z: tofacytynibem; baricytynibem; upadacytynibem.

- **Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs] - Lee i Song 2020b**

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 w porównaniu z: tofacytynibem; baricytynibem; upadacytynibem.

- **Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs] - Gordon i wsp. 2020**

W zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR po 12 i 24 tygodniach, nie stwierdzono różnic istotnie statystycznych w porównaniu filgotynibu w dawce 200 mg z głównymi komparatorami – tj. inhibitorami JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu).

- **Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – remisja choroby wg DAS28 – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].**

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie odsetka pacjentów z remisją choroby we kryteriów DAS28 w porównaniu z: tofacytynibem po 12 tygodniach; baricytynibem po 12 i 24 tygodniach; upadacytynibem po 12 i 24 tygodniach. Odnotowano natomiast istotną statystycznie przewagę filgotynibu nad: tofacytynibem po 24 tygodniach.

- **Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP (tj. wynik $< 2,6$) – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs] - Gordon i wsp. 2020**

W odniesieniu do remisji choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 i 24 tygodniach, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy filgotynibem stosowanym w dawce 200 mg a głównymi komparatorami – tj. inhibitorami JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu).

Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu csDMARDs i bDMARDs (populacja mieszana)

- **Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 – pacjenci po niepowodzeniu terapii csDMARDs i csDMARDs oraz bDMARDs (populacja mieszana) - Lee i Song 2020a**

W populacji pacjentów z RZS (populacja mieszana) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w szansy na uzyskanie odpowiedzi ACR20 w porównaniu z tofacytynibem.

- **Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – remisja choroby wg kryteriów DAS28 – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs/TIM - Best i wsp. 2021**

W populacji pacjentów z RZS (po niepowodzeniu bDMARDs/TIM) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie szansy uzyskania remisji choroby wg DAS28 w porównaniu z: baricytynibem po 12 i 24 tygodniach; tofacytynibem po 12 tygodniach.

Filgotynib w monoterapii vs komparatory

- **Porównanie skuteczności filgotynibu w monoterapii względem komparatorów stosowanych w monoterapii – utrata z badania – pacjenci głównie po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs] - Lee i Song 2020**

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS i niewystarczającą odpowiedzią głównie na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 w porównaniu z upadacytynibem i tofacytynibem. Odnotowano natomiast istotnie statystycznie wyższe szanse na uzyskanie odpowiedzi ACR20 w wyniku stosowania filgotynibu w porównaniu z baricytynibem.

Filgotynib vs komparatory – populacja po niepowodzeniu bDMARDs

- **Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs - Lee i Song 2020**

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50, ACR70 w porównaniu z tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem.

- **Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs - Gordon i wsp. 2020**

W zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 nie stwierdzono różnic istotnie statystycznych w przypadku porównania filgotynibu stosowanego w dawce 200 mg z głównymi komparatorami – tj. inhibitorami JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu po 12 tygodniach i baricytynibu po 24 tygodniach).

- **Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP (wynik $< 2,6$) – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs - Gordon i wsp. 2020**

W zakresie remisji choroby wg kryteriów DAS28-CRP (wynik $< 2,6$) nie stwierdzono różnic istotnie statystycznych pomiędzy filgotynibem stosowanym w dawce 200 mg a głównymi komparatorami – tj. inhibitorami JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu po 12 tygodniach i baricytynibu po 24 tygodniach).

ANALIZA SKUTECZNOŚCI FILGOTYNIBU – OCENA DŁUGOFALOWEJ SKUTECZNOŚCI

Zidentyfikowano otwarte, długoterminowe badanie kliniczne o akronimie DARWIN 3, w którym uczestniczyli pacjenci

z badań fazy IIb DARWIN 1 i DARWIN 2. Spośród 739 zrekrutowanych pacjentów, 497 stosowało filgotynib w skojarzeniu z MTX a 242 - filgotynib w monoterapii. Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymywali 200 mg filgotynibu, albo jako 200 mg/1x dobę, albo 100 mg/2x dobę, z wyjątkiem 15 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, którzy otrzymywali 100 mg na dobę ze względu na wymagania amerykańskiej FDA (7 chorych: filgotynib + MTX i 8 chorych: filgotynib w monoterapii). Ze względu na kwestie bezpieczeństwa/tolerancji zezwolono na dostosowanie dawki w zakresie od 100 mg do 200 mg na dobę.

Okres leczenia i obserwacji wynosił średnio 3,55 roku dla pacjentów stosujących filgotynib+MTX (maksymalnie 5,6 roku) i 3,38 roku dla pacjentów leczonych filgotynibem w monoterapii (maksymalnie 5,4 roku), w momencie analizy danych w kwietniu 2019 roku. Współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję (EAIR; ang. *Exposure-adjusted incidence rates*) dla TEAE obliczano jako całkowitą liczbę pacjentów z konkretnym zdarzeniem podzieloną przez całkowitą pacjento-lat ekspozycji na filgotynib.

Tabela 48. Wybrane, kluczowe wyniki z zakresu skuteczności filgotynibu w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX do 204 tygodnia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR i remisja choroby

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa I, FIL 200 mg/dobę+MTX	Grupa II, FIL 200 mg/dobę (monoterapia)
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, % ^a	204 tygodnie	89,3%	91,8%
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, % ^a	204 tygodnie	69,6%	69,4%
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70, % ^a	204 tygodnie	49,1%	44,4%
Remisja choroby wg kryteriów DAS28 (CRP) tj. wartość $< 2,6$; %	204 tygodnie	57,5%	49,6%
Zmiana wyniku w skali SF-36 (względem wartości w badaniu pierwotnym)			
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	Baseline fazy przedł	9,2 (9,1)/490	9,5 (8,9)/237
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	48 tydzień fazy przedł	11,3 (9,5)/480	11,5 (8,7)/227
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	96 tydzień fazy przedł	12,2 (9,7)/377	11,8 (8,9)/168
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	144 tydzień fazy przedł	11,8 (9,9)/332	12,2 (9,2)/153
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	192 tydzień fazy przedł	11,2 (9,3)/289	11,0 (9,4)/140
Zmiana wyniku FACIT - zmęczenie (względem wartości w badaniu pierwotnym)			
Średnia (SD)/N	Baseline fazy przedł	10,7 (11,1)/490	12,1 (10,7)/237
Średnia (SD)/N	48 tydzień fazy przedł	11,6 (11,2)/481	12,7 (11,6)/227

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa I, FIL 200 mg/dobę+MTX	Grupa II, FIL 200 mg/dobę (monoterapia)
Średnia (SD)/N	96 tydzień fazy przedł	12,0 (11,6)/377	12,9 (11,0)/168
Średnia (SD)/N	144 tydzień fazy przedł	12,3 (11,3)/332	13,2 (11,9)/153
Średnia (SD)/N	192 tydzień fazy przedł	11,7 (11,6)/289	12,8 (12,0)/140

a) Analiza obserwowanych przypadków.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 oraz z remisją (definiowaną jako obniżenie wyniku DAS28(CRP) <2,6) był porównywalny w obu grupach leczonych filgotynibem, niezależnie od jednoczesnego stosowania lub nie MTX. Odpowiedzi na poziomie ACR20/50/70 oraz odsetek pacjentów z remisją, wzrosły od wartości wyjściowych do 96. tygodnia i po tym czasie pozostały stabilne. Wyniki analizy z zastosowaniem imputacji danych (NRI) wskazywały na podobny wzór zmian, z ogólnie niższymi odsetkami pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zmiana aktywności choroby wg DAS28 (CRP), jakości życia w aspekcie fizycznym oraz nasilenie zmęczenia, uległy poprawie w wyniku zastosowania filgotynibu i utrzymywały się na stałym poziomie przez cały czas trwania badania DARWIN 3. Uzyskane wyniki były porównywalne dla grupy leczonej filgotynibem w skojarzeniu z MTX jak i filgotynibem w monoterapii.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX

Tabela 49. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zdarzenia niepożądane w 0-24 tygodniu terapii (analiza ITT) – FINCH 1

Punkt końcowy	FIL 200 mg/1x dobę +MTX N=475, n (%)	ADA+MTX N=325, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek TEAE	287 (60,4%)	186 (57,2%)	1,06 [0,94; 1,19]	>0,05	-
Ciężkie TEAE	21 (4,4%)	14 (4,3%)	1,03 [0,54; 1,97]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	15 (3,2%)	13 (4,0%)	0,79 [0,39; 1,61]	>0,05	-
Zgon	2 (0,4%)	0 (0%)	Peto OR=5,40 [0,32; 90,92]	>0,05	-
Najczęstsze TEAE (częstość >5% w którejkolwiek z grup i/lub z wykazaniem różnicy IS, w dowolnym okresie leczenia tj. 0-24 lub 0-52 tyg.)					
Zapalenie nosogardzieli	31 (6,5%)	15 (4,6%)	1,41 [0,78; 2,56]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	25 (5,3%)	17 (5,2%)	1,01 [0,56; 1,82]	>0,05	-
Nudności	19 (4,0%)	4 (1,2%)	3,25 [1,17; 9,07]	<0,05	NNH=36 [19; 205]
TEAE szczególnego zainteresowania					
Zdarzenia o charakterze infekcyjnym	133 (28,0%)	88 (27,1%)	1,03 [0,82; 1,30]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia o charakterze infekcyjnym	8 (1,7%)	8 (2,5%)	0,68 [0,27; 1,74]	>0,05	-
<i>Herpes zoster</i>	2 (0,4%)	2 (0,6%)	0,68 [0,12; 3,86]	>0,05	-
Zapalenie wątroby typu B lub C	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,614]	>0,05	-
Infekcja oportunistyczna	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,614]	>0,05	-
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE) ^b	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,614]	>0,05	-
Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,614]	>0,05	-
Nieczerniakowy rak skóry	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

Punkt końcowy	FIL 200 mg/1x dobę +MTX N=475, n (%)	ADA+MTX N=325, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	1 (0,2%)	0 (0%)	Peto OR=5,39 [0,10; 291,46]	>0,05	-
Perforacja żołądkowo-jelitowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

TEAE (ang. treatment-emergent adverse events) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek TEAE;
- ciężkich TEAE;
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia;
- zgonu;
- poszczególnych, najczęściej notowanych TEAE, takich jak: zapalenie nosogardzieli, infekcji górnych dróg oddechowych, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, infekcji dróg moczowych;
- poszczególnych TEAE szczególnego zainteresowania: zdarzeń o charakterze infekcyjnym, ciężkich zdarzeń o charakterze infekcyjnym, Herpes zoster, zapalenia wątroby typu B lub C, infekcji oportunistycznych, aktywnej gruźlicy, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), nowotworów złośliwych z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry, nieczerniakowego raka skóry, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, perforacji żołądkowo-jelitowej;

w 0-24 tygodniu terapii.

Wykazano natomiast, że stosowanie filgotynibu +MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- nudności (NNH=36, co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu u 1 pacjenta na 36 leczonych, spowoduje wystąpienie nudności) w 0-24 tygodniu terapii.

Tabela 50. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zdarzenia niepożądane w 0-52 tygodniu terapii (analiza ITT) – FINCH 1

Punkt końcowy	FIL 200 mg/1x dobę +MTX N=475, n (%)	ADA+MTX N=325, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek TEAE	352 (74,1%)	239 (73,5%)	1,01 [0,93; 1,10]	>0,05	-
Ciężkie TEAE	35 (7,4%)	22 (6,8%)	1,09 [0,66; 1,81]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	26 (5,5%)	18 (5,5%)	0,99 [0,56; 1,76]	>0,05	-
Zgon	3 (0,6%)	1 (0,3%)	2,05 [0,30; 14,30]	>0,05	-
Najczęściej notowane TEAE (z częstością >5% w którejkolwiek z grup, w dowolnym okresie leczenia tj. 0-24 lub 0-52 tygodni)					
Zapalenie nosogardzieli	43 (9,1%)	24 (7,4%)	1,23 [0,76; 1,97]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	41 (8,6%)	21 (6,5%)	1,50 [0,92; 2,46]	>0,05	-
Wzrost poziomu ALT	17 (3,6%)	22 (6,8%)	0,53 [0,29; 0,97]	<0,05	NNT=32 [15; 676]
Wzrost poziomu AST	12 (2,5%)	18 (5,5%)	0,46 [0,23; 0,92]	<0,05	NNT=34 [16; 306]
Nudności	26 (5,5%)	6 (1,8%)	2,96 [1,27; 6,96]	<0,05	NNH=27 [15; 102]
Infekcja dróg moczowych	19 (4,0%)	17 (5,2%)	0,76 [0,41; 1,43]	>0,05	-
TEAE szczególnego zainteresowania					
Zdarzenia o charakterze infekcyjnym	206 (43,4%)	129 (39,7%)	1,09 [0,92; 1,30]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia o charakterze infekcyjnym	13 (2,7%)	10 (3,1%)	0,89 [0,40; 1,97]	>0,05	-
<i>Herpes zoster</i>	6 (1,3%)	2 (0,6%)	2,05 [0,48; 8,86]	>0,05	-
Zapalenie wątroby typu B lub C	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0,68 [0,07; 6,54]	>0,05	-
Infekcja oportunistyczna	0 (0%)	2 (0,6%)	Peto OR=0,085 [0,005; 1,43]	>0,05	-

Punkt końcowy	FIL 200 mg/1x dobę +MTX N=475, n (%)	ADA+MTX N=325, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Aktywna gruźlica	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,61]	>0,05	-
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE) ^b	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,61]	>0,05	-
Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry	2 (0,4%)	2 (0,6%)	0,68 [0,12; 3,86]	>0,05	-
Nieczerniakowy rak skóry	1 (0,2%)	0 (0%)	Peto OR=5,39 [0,10; 291,46]	>0,05	-
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0,68 [0,07; 6,54]	>0,05	-
Perforacja żołądkowo-jelitowa	1 (0,2%)	0 (0%)	Peto OR=5,39 [0,10; 291,46]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

TEAE (ang. treatment-emergent adverse events) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek TEAE;
- ciężkich TEAE;
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia;
- zgonu;
- poszczególnych, najczęściej notowanych TEAE, takich jak: zapalenie nosogardzieli, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji dróg moczowych;
- poszczególnych TEAE szczególnego zainteresowania: zdarzeń o charakterze infekcyjnym, ciężkich zdarzeń o charakterze infekcyjnym, Herpes zoster, zapalenia wątroby typu B lub C, infekcji oportunistycznych, aktywnej gruźlicy, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), nowotworów złośliwych z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry, nieczerniakowego raka skóry, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, perforacji żołądkowo-jelitowej;

w 0-52 tygodniu terapii.

Wykazano natomiast, że stosowanie filgotynibu +MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- nudności (NNH=27, co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu u 1 pacjenta na 27 leczonych, spowoduje wystąpienie nudności);

oraz istotnie statystycznie ($p<0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia:

- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=32, co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu spowoduje, że u 1 pacjenta na 32 leczonych, nie wystąpi wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej);
- wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej (NNT=34, co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu spowoduje, że u 1 pacjenta na 34 leczonych, nie wystąpi wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej);

w 0-52 tygodniu terapii.

Wszyscy pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i MACE mieli co najmniej jeden czynnik ryzyka, a żaden z pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną nie miał liczby płytek krwi powyżej $600 \times 10^9/l$.

W czasie 24 tygodni terapii odnotowano 2 zgony w grupie leczonej filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę (obydwa przypadki były spowodowane wstrząsem septycznym). W czasie kolejnych 24 tygodni, odnotowano 1 kolejny zgon w grupie leczonej filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę z powodu zapalenia pęcherzyków płucnych, jeden zgon w grupie leczonej adalimumabem z powodu posocznicy (sepsy); a także jeden zgon pacjenta stosującego placebo a następnie zrandomizowanego do terapii filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę z powodu ostrej zakrzepicy żył głębokich.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIIBU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA bDMARDs – wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIIBU W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS – meta-analizy sieciowe

Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu MTX [csDMARDs]

- Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – ciężkie zdarzenia niepożądane – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs] - Lee i Song 2020b

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z: tofacytynibem; baricytynibem; upadacytynibem.

- Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu i komparatorów – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Gordon i wsp. 2019		
Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] po 24 tyg., zgodnie z wynikami uzyskanymi w preferowanym modelu		
Ciężkie infekcje	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Ciężkie zdarzenia niepożądane
Brak istotnych różnic w ryzyku ciężkich infekcji pomiędzy zastosowaniem filgotynibu czy komparatorów (tj.	Wyniki wskazują na brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie przerwania leczenia z powodu zdarzeń	Wyniki wskazują na brak znaczącej różnicy w szansach na wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych

Gordon i wsp. 2019		
Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] po 24 tyg., zgodnie z wynikami uzyskanymi w preferowanym modelu		
Ciężkie infekcje	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Ciężkie zdarzenia niepożądane
<p>adalimumabu, baricytyn bu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu, rytuksymabu, tocilizumabu, tofacytyn bu, stosowanych wraz z csDMARDs) względem samych csDMARDs</p> <p>Średnie szacunki z analizy sugerują, że filgotynib w dawce 200 mg jest związany z liczbowo większym prawdopodobieństwem wystąpienia poważnej infekcji w porównaniu z csDMARDs, ale z liczbowo mniejszym prawdopodobieństwem w porównaniu ze wszystkimi komparatorami z wyjątkiem adalimumabu BS (40 mg co 2 tygodnie) + csDMARDs, baricytynibu 4mg + csDMARDs, etanerceptu BS (50 mg) + csDMARDs, monoterapii etanerceptem (25 mg 2x tydz.), rytuksymabu (1000mg) + csDMARDs.</p>	<p>niepożądanych między większością terapii a csDMARDs. Jedynymi wyjątkami są adalimumab BS (40 mg) + csDMARD ze znacznie zmniejszoną szansą na przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz tocilizumab (8 mg/kg co 4 tygodnie) + csDMARD ze znacznie większym prawdopodobieństwem w porównaniu do samych csDMARDs.</p> <p>Średnie szacunki pokazują, że filgotyn b stosowany w dawce 200 mg jest związany z mniejszym prawdopodobieństwem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż csDMARDs.</p>	<p>między jakąkolwiek terapią a csDMARDs, z wyjątkiem adalimumabu BS (40mg co 2 tygodnie) + csDMARDs z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia ciężkich zdarzeń i tocilizumabu (8mg/kg co 4 tygodnie) + csDMARDs z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia ciężkich zdarzeń niż same csDMARDs.</p> <p>Średnie szacunki dla filgotynibu w dawce 200 mg są bliskie zeru, co sugeruje brak wyraźnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z csDMARDs.</p>

Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu csDMARDs i bDMARDs (populacja mieszane)

- **Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – ciężkie zdarzenia niepożądane – pacjenci po niepowodzeniu terapii csDMARDs i csDMARDs oraz bDMARDs (populacja mieszana) - Lee i Song 2020a**

W populacji pacjentów z RZS (populacja mieszana) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z tofacytynibem.

- **Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – ciężkie infekcje – pacjenci po niepowodzeniu terapii csDMARDs i csDMARDs oraz bDMARDs (populacja mieszana) - Lee i Song 2020a**

W populacji pacjentów z RZS (populacja mieszana, po niepowodzeniu jedynie csDMARDs lub csDMARDs i bDMARDs) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie ciężkich infekcji w porównaniu tofacytynibem.

- **Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – utrata z badania – pacjenci po niepowodzeniu terapii csDMARDs i csDMARDs oraz bDMARDs (populacja mieszana) - Lee i Song 2020a**

Stosowanie w mieszanej populacji pacjentów z RZS, filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie ryzyka utraty z badania w porównaniu tofacytynibem.

Filgotynib w monoterapii vs komparatory

- **Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu w monoterapii względem komparatorów stosowanych w monoterapii – ciężkie zdarzenia niepożądane – pacjenci głównie po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs] - Lee i Song 2020**

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią głównie na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem.

Filgotynib vs komparatory – populacja po niepowodzeniu bDMARDs

- **Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – ciężkie zdarzenia niepożądane – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs - Lee i Song 2020**

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 12 tygodniach, w porównaniu do: baricytynibu w dawce 4 mg i tofacytynibu w dawce 5 mg.

Zastosowanie analizowanej interwencji zmniejszyło istotnie statystycznie ($p < 0,05$) prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z upadacytynibem w dawce 15 mg (model efektów stałych; w przypadku modelu efektów losowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy).

- **Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu i komparatorów względem csDMARDs – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs - Gordon i wsp. 2019**

Gordon i wsp. 2019		
Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs po 24 tygodniach		
Ciężkie infekcje	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Ciężkie zdarzenia niepożądane
W przypadku komparatorów (baricytynibu, certolizumabu czy tocilizumabu) jak również filgotyn bu stosowanych wraz z csDMARDs nie odnotowano istotnych różnic pod względem szansy wystąpienia poważnych infekcji w porównaniu z csDMARDs.	W przypadku zarówno filgotynibu 200 mg jak i komparatorów (baricytyn bu, certolizumab, rytuksymabu czy tocilizumabu) stosowanych wraz z csDMARDs nie odnotowano istotnych różnic pod względem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z samymi csDMARDs.	Wykazano brak istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla komparatorów (baricytyn bu, certolizumabu, tocilizumabu, rytuksymabu) oraz filgotynibu w dawce 200 mg, stosowanych wraz z csDMARDs, w porównaniu z csDMARDs.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 11 badań opublikowanych między datą ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy a datą złożenia wniosku refundacyjnego oraz 2 badania opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Badania opisano w opracowaniu wnioskodawcy „Filgotynib (Jyseleca) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów - uzupełnienie danych klinicznych”.

Poniżej zamieszczono najważniejsze informacje z ww. badań.

- Zintegrowane analizy dotyczące bezpieczeństwa filgotynibu

Ishiguro i wsp. 2022

Długotrwałe leczenie FIL (mediana 1,5, maksymalna 2,5-letnia ekspozycja) było dobrze tolerowane w dawkach 100- i 200-mg u japońskich pacjentów z RZS.

Winthrop i wsp. 2022a

Po upływie 1 dodatkowego roku ekspozycji od raportu z 2020 r., FIL jest nadal dobrze tolerowany i nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa. Wskaźnik EAIR (współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję) dla TEAE, w tym zgonów, i AESI (działania niepożądane szczególnego zainteresowania) pozostał stabilny lub zmniejszył się od momentu publikacji raportu z 2020 r., z wyjątkiem niewielkiego wzrostu wskaźników nieczerniakowego raka skóry i nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry. W kontekście wykazanej skuteczności, obie dawki FIL miały akceptowalny profil ryzyko/korzyść.

Winthrop, i wsp. 2022b

W ramach analizy stwierdzono że filgotynib jest nadal dobrze tolerowany i nie pojawiają się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa. Skorygowane o ekspozycję współczynniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia, w tym w odniesieniu do zgonów oraz działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu pozostały stabilne lub wykazywały niższe wartości w porównaniu do raportu z 2020 r., z wyjątkiem niewielkiego wzrostu odsetka nieczerniakowego raka skóry i nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry.

- Dodatkowe referencje do włączonego badania FINCH 1

Combe 2022 (2 publikacje z 2022 r.)

Terapia filgotynibem w dawce 200 mg w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zapewniła kontrolę choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12. tygodni, w tym wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy, których można uznać za zagrożonych ciężką postępującą chorobą. Niezależnie od tego, czy obecne były wszystkie cztery czynniki złej prognozy, czy mniej niż cztery, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg zapewniało stałe złagodzenie objawów, poprawę funkcji fizycznych i zahamowanie progresji radiograficznej, podczas gdy w pozostałych grupach badanych i kontrolnych (filgotynib w dawce 100 mg, adalimumab, placebo) efekty terapii dawały rozbieżne wyniki, z silniejszymi efektami obserwowanymi u pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy. Pacjenci z czterema czynnikami złej prognozy nie

wykazywali większego ryzyka w zakresie bezpieczeństwa podczas leczenia filgotynibem w porównaniu z pacjentami z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy.

Tanaka 2022

Filgotynib podawany raz dziennie w skojarzeniu z metotreksatem skutecznie zmniejsza objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną. Filgotynib był bezpieczny i dobrze tolerowany przez japońskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których odpowiedź na metotreksat była niewystarczająca.

- Faza przedłużona badań FINCH – badanie FINCH 4

Z uwagi na szereg ograniczeń w badaniu FINCH 4 (m. in.: różnice pomiędzy populacją japońską i ogólną, czy mała wielkość próby skutkująca niską mocą statystyczną) odstąpiono od prezentacji jego wyników w AWA.

- Przeglądy systematyczne

Informacje nt. przeglądów zamieszczono w rozdziale 4.3 niniejszej AWA.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Reumatoidalne zapalenie stawów

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności (3,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,3%), zakażenie dróg moczowych (1,7%), zawroty głowy (1,2%) oraz limfopenia (1,0%).

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

Nie zaleca się stosowania filgotynibu w skojarzeniu z innymi silnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna, takrolimus, lekami biologicznymi ani innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia addytywnego działania immunosupresyjnego.

Zakażenia

Zgłaszano występowanie zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, u pacjentów otrzymujących filgotynib. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas stosowania filgotynibu było zapalenie płuc. Podczas stosowania filgotynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne, jak TB, kandydoza przelyku i kryptokokoza.

Przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na TB;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali po terenach endemicznego występowania TB lub grzybic, lub
- ze współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu filgotynibem. Jeśli podczas leczenia filgotynibem wystąpi zakażenie, pacjenta należy dokładnie monitorować i jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe, czasowo przerwać leczenie filgotynibem. Leczenie filgotynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia. W związku z większą częstością występowania ciężkich zakażeń u osób w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność w przypadku leczenia tej populacji.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem pacjenci powinni zostać zbadani w kierunku gruźlicy.

Filgotynibu nie należy podawać pacjentom z aktywną TB. U pacjentów z utajoną gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Pacjentów, w tym pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia uzyskano ujemny wynik badania w kierunku utajonej postaci gruźlicy, należy monitorować pod kątem występowania objawów gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażenia wirusem Herpes (np. półpasiec). W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów ryzyko wystąpienia półpaśca wydawało się być wyższe u kobiet, pacjentów pochodzenia azjatyckiego, pacjentów w wieku ≥ 50 lat, pacjentów, u których występował półpasiec w wywiadzie, pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc w wywiadzie oraz pacjentów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg raz na dobę. Jeśli u pacjenta wystąpi

półpasiec, należy czasowo przerwać leczenie filgotynibem do czasu wyleczenia. 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. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Dane kliniczne są niewystarczające, aby ocenić potencjalną częstość występowania nowotworów złośliwych po ekspozycji na filgotynib. Trwają długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania. W badaniach klinicznych filgotynibu obserwowano występowanie nowotworów złośliwych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia filgotynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z rozpoznanym nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia filgotynibem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry niebędący czerniakiem

U pacjentów leczonych filgotynibem zgłaszano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowe wyniki badań krwi

Obserwowano ANC < 1 × 10⁹ komórek/l (patrz punkt 4.8) oraz ALC < 0,5 × 10⁹ komórek/l u ≤ 1% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz u < 3% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je czasowo przerwać u pacjentów z ANC < 1 × 10⁹ komórek/l, ALC < 0,5 × 10⁹ komórek/l lub stężeniem Hb < 8 g/dl, obserwowanym w badaniach przeprowadzanych rutynowo podczas leczenia pacjenta.

Szczepienia

Nie zaleca się stosowania żywych szczepionek podczas leczenia filgotynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienie przeciwko półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Lipidy

Leczenie filgotynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), podczas gdy stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL) uległo nieznacznemu zwiększeniu. Stężenie cholesterolu LDL powróciło do wartości sprzed leczenia u większości pacjentów, którzy rozpoczęli terapię statynami podczas stosowania filgotynibu. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego występuje zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. Należy zachować ostrożność w stosowaniu filgotynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów należy monitorować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia) w ramach standardowej opieki.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. Deep Venous Thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. Pulmonary Embolism, PE) u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym filgotynib. Inhibitory JAK należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia DVT/PE, np. podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, lub pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz długotrwale unieruchomionych. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie filgotynibem, a pacjentów bezzwłocznie poddać badaniom, a następnie zastosować odpowiednie leczenie.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Nie odnaleziono na stronach EMA innych, nieuwzględnionych w ChPL informacji dotyczących bezpieczeństwa.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach AKL wnioskodawcy, gdyż opierają się na ogół na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zamieszczono w rozdziale 7.1. AKL wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono metodykę oraz wyniki z referencji zidentyfikowanych przez Agencję w wyniku przeszukania medycznych baz danych, przeprowadzonego po dacie ostatniego przeszukania w ramach AKL wnioskodawcy. Uwzględniono wyłącznie przegląd o najwyższej jakości ocenionej w skali AMSTAR jako „wysoka”. Pozostałe przeglądy opisano w rozdziale 2. Opracowania wnioskodawcy „Filgotynib (Jyseleca) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów - uzupełnienie danych klinicznych”.

Tabela 62. Metodyka i kluczowe wnioski przeglądu Alves i wsp. 2022, uwzględniającego zastosowanie filgotynibu w populacji pacjentów z aktywnym RZS pomimo stosowania DMARDs.

Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Cel przeglądu: Ocena ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem inhibitorów kinazy janusowej (JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p>Uwzględniona populacja pacjentów: Pacjenci z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów przyjmujący jeden z inhibitorów kinazy janusowej.</p>	<p>Przeszukane bazy danych: - PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Register of Trials i ClinicalTrials.gov zostały przeszukane od ich powstania do 1 lipca 2021 r.; - bibliograficzne listy referencyjne wszystkich odpowiednich badań, przeglądów systematycznych i metaanaliz zostały ręcznie przeszukane w celu zidentyfikowania dodatkowych kwalifikujących się badań; - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji oraz ocenianych interwencji.</p> <p>Kryteria włączenia badań: - badania randomizowane fazy II i III; - populacja: badania oceniające pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów w oparciu o kryteria <i>American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)</i>; - interwencja: uwzględniono tyko badania oceniające wpływ JAK w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów; - komparatory: badania porównujące interwencję z placebo, aktywnym leczeniem (DMARD) lub brakiem leczenia; - wyniki: dowolny incydent sercowo-naczyniowy: dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba tętnic szyjnych, tętniak aorty, choroby naczyń mózgowych (udar i przemijający atak niedokrwienny), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; MACE: zawał mięśnia sercowego, incydent naczyniowo-mózgowy (udar niedokrwienny i krwotoczny) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; żylna choroba zakrzepowo-zatorowa : zatorowość płucna i zakrzepica Żył głębokich; - czas: nie zastosowano żadnych ograniczeń co do długości obserwacji; - język: uwzględniono tyko badania zgłoszone w języku angielskim.</p> <p>Oceniane interwencje: Abatacept, adalimumab, baricytynib, elsubrutyn b, baricytyn b, filgotyn b, metotreksat, peficitynib, pf-06650833, placebo, tofacytynib, upadacytyn b.</p>	<p>Profil bezpieczeństwa - nie zaobserwowano różnic między terapiami pod względem ryzyka wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE). Prawdopodobieństwo wystąpienia oparte na rankingu SUCRA wynosi dla filgotynibu=0,108, baricytynibu=0,028, tofacytyn bu=0,014, upadacytyn bu=0,001 i dla adalimumabu=0,000. - nie zaobserwowano różnic między terapiami JAK pod względem ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Prawdopodobieństwo wystąpienia ryzyka oparte na rankingu SUCRA sugeruje, że prawdopodobnie najbezpieczniejszym lekiem z analizowanych jest filgotynib=0,042 a następnie tofacytyn b=0,008, baricytynib=0,001, upadacytyn b=0,000 i adalimumab=0,000. - nie zaobserwowano różnic między terapiami pod względem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego. Według rankingu SUCRA prawdopodobnie najbezpieczniejszym lekiem jest filgotynib (SUCRA=0,113) a następnie baricytynib=0,025, tofacytynib=0,012, adalimumab=0,001 i upadacytynib=0,000.</p> <p>Ogólne wnioski: W przeglądzie systematycznym i meta-analizie nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy są leczeni inhibitorami JAK. Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</p>

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Jyseleca, preparatu zawierającego substancję czynną maleinian filgotynibu (dalej filgotynib) w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), spełniających kryteria rozpoczęcia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Przedstawiono również oszacowania metodą analizy kosztów-konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Jyseleca (FIL) uznano leki stosowane w ramach programu lekowego B.33, tj.:

- Inhibitory kinazy janusowej: baricytynib (BAR), tofacytynib (TOF), upadacytynib (UPA);
- Pozostałe leki z programu B.33: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CER), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF), rytuksymab (RTX) i tocilizumab (TOC).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ oraz pacjentów (perspektywa wspólna).

Horyzont czasowy

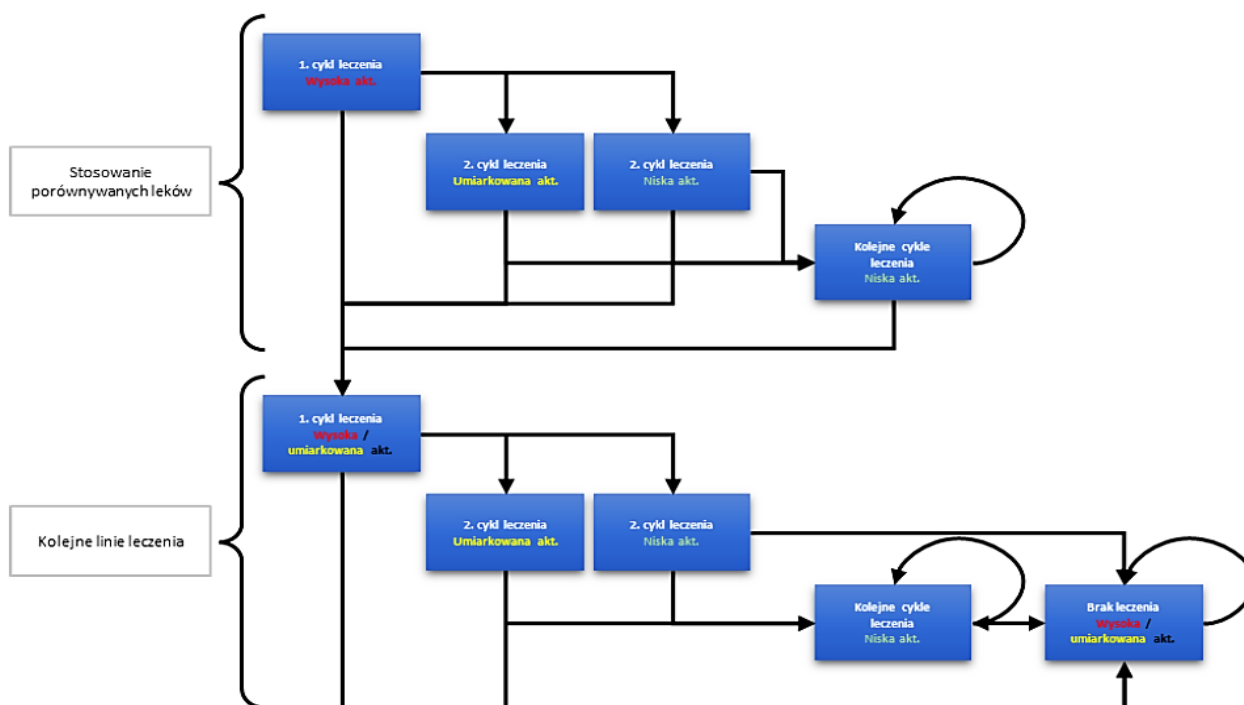
Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (45 lat). W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy w zakresie 5-50 lat.

Dyskontowanie

Przyjęte roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5% oraz roczną stopę dyskontowania efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony *de novo* z uwzględnieniem założeń modelu dla upadacytynibu (AWA OT.4331.20.2020). Wykorzystano dwie metody przechodzenia pacjentów w ramach modelu – drzewo decyzyjne (faza dużej i umiarkowanej aktywności pacjentów rozpoczynających leczenie oraz przechodzących do kolejnych linii leczenia) oraz model Markowa – kolejne cykle leczenia w formule podtrzymującej. W pierwszej linii stosuje się analizowane produkty pojedynczo, w kolejnej linii leczenia substancje traktowane są jako koszyk leków korygowany udziałami poszczególnych technologii pozostających do wyboru w ramach PL. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej. Długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące (91,3125 dnia). Nie zastosowano korekty połowy cyklu uzasadniając decyzję potencjalnym niedoszacowaniem kosztu leczenia analizowanymi substancjami (istotna dyskontynuacja leczenia po pierwszym i drugim cyklu leczenia – przyp. Agencji).



Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego (AE wnioskodawcy)

Stanem początkowym w całym modelu jest „1 cykl leczenia – wysoka akt.” gdzie pacjenci rozpoczynają terapię obniżając aktywność choroby. Osoby, u których doszło do zadowalającej odpowiedzi (niska i umiarkowana aktywność) mogły kontynuować leczenie – trzeci cykl (i kolejne podtrzymujące) mogą rozpocząć pacjenci z niską aktywnością choroby.

W przypadku nieskuteczności pierwszej terapii pacjenci przechodzili do modułu „Kolejne linie leczenia” gdzie mogli stosować leczenie kolejnymi lekami aż do wyczerpania możliwości terapeutycznych lub terapię konwencjonalną. Skuteczność terapii w kolejnych liniach przyjęto w celu uproszczenia jako porównywalną, niezależnie od wcześniej stosowanej terapii. Po dwóch pierwszych cyklach kolejnej linii wprowadzono mechanizm równowagi liczby pacjentów stosujących leki z PL B.33 i terapię konwencjonalną na podstawie wskaźników odpowiedzi ACR20 i ACR50 dla wszystkich leków, ważoną dodatkowo liczbą pacjentów stosujących te interwencje w PL B.33 w pierwszej poł. 2022 r. (od 3 do 19 roku w modelu proporcja pacjentów w tak zdefiniowanym modelu wynosi powyżej 70% w każdym cyklu - przyp. Agencji). Przyjęto, że 50% nawrotów choroby będzie charakteryzowało się wysoką aktywnością.

Wszystkie stany pozwalają na przejście do stanu pochłaniającego – „zgon”.

Macierze przejść między stanami w modelu opracowano na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przedstawionej w AKL wnioskodawcy, z uwzględnieniem struktury odpowiedzi na leczenie ACR20 po 3 mies. i ACR50 po 6 mies. Szczegółowe informacje dot. opracowania macierzy oraz założeń z nimi dokonanych przedstawiono w rozdziale 3.5 AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów w zakresie wieku, płci, masy ciała pacjentów dla celów analizy podstawowej przyjęto na podstawie badań FINCH I oraz FINCH II. Średni wiek pacjentów 53/ 55,7 lat, odsetek kobiet 81,5%, średnia masa ciała 70,6 kg – szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.3 AE wnioskodawcy. W modelu uwzględniono, iż 50% pacjentów to osoby rozpoczynające pierwszą terapię w ramach programu lekowego, natomiast pozostała część to pacjenci leczeni ocenianymi substancjami w kolejnej linii leczenia.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników metaanaliz sieciowych przedstawionych w części klinicznej analizy. W przypadku braku danych dla wybranego leku przyjęto następujące założenia uzupełniające dane:

- dla rytuksymabu i tocylizumabu przyjęto wskaźniki ACR20 po 3 miesiącach osiągnięte dla substancji, które przyjęły zbliżone wyniki ACR50 po 6 miesiącach, tj. odpowiednio dla adalimumabu i certolizumabu pegol;
- w przypadku braku danych dla pacjentów po niepowodzeniu innych leków z programu B.33, gdy dostępne są dane dla chorych wcześniej niestosujących tych leków – w analizie uwzględniono względną zmianę wskaźnika odpowiedzi między grupą wcześniej nieleczonych a chorych po niepowodzeniu leczenia dla golimumabu (dla leków biologicznych) i baricytynibu (dla leków małocząsteczkowych, syntetycznych).

Pacjentom pierwszorazowym przypisano skuteczność określoną dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, natomiast pacjentom po niepowodzeniu leczenia substancją z PL B.33 – skuteczność w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego (część pacjentów w momencie początkowym analizy oraz wszyscy pacjenci w kolejnych liniach leczenia).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości średnie, w analizie wrażliwości – górną i dolną granicę przedziału wiarygodności. W ramach oceny wrażliwości uwzględniono również dane dot. skuteczności na podstawie badań FINCH I i FINCH II (porównanie filgotynib vs adalimumab) oraz dane z porównania pośredniego z dopasowaniem charakterystyki wyjściowej (MAIC) (porównanie filgotynib vs inhibitory JAK). W analizie wrażliwości testowano również scenariusz tożsamej skuteczności analizowanych leków – z wyjątkiem adalimumabu (dostępność badania *head-to-head* – przyp. Agencji).

Strukturę odpowiedzi na leczenie mierzonej skalą DAS28 określono na podstawie wyników badania FINCH I i FINCH II – uwzględniono odsetek niskiej aktywności choroby u osób z odpowiedzią na leczenie na poziomie 63,3%.

Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach w analizie podstawowej określono na podstawie badania SELECT-COMPARE (dla upadacytynibu) – 9,66%, którą przeliczono na 3,4% w ujęciu 3 miesięcznym. W analizie wrażliwości przyjęto dane na podstawie rejestru ATTRa (na podstawie estymatora Kaplana-Meiera), wskazując na 3-miesięczne ryzyko przerwania leczenia w wysokości 4,89%.

Ryzyko zgonu przyjęto na podstawie tablic życia na rok 2020 (GUS 2021), przyjmując dodatkowo wyższe ryzyko zgonu dla choroby o podwyższonej aktywności (umiarkowana/wysoka x 1,55).

W zakresie bezpieczeństwa stosowania terapii przyjęto brak różnic w profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii, argumentując decyzję założeniami innych analiz ekonomicznych dla analizowanego problemu zdrowotnego.

Szczegółowe informacje przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 3.5).

Uwzględnione koszty

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków (w tym stosowanych jako terapia konwencjonalna);
- koszt monitorowania i diagnostyki;
- koszt podawania leków.

Pozostałe koszty określono jako nieróżniące i nie uwzględniono ich w przeprowadzonej analizie.

Koszty leków

Schemat dawkowania poszczególnych terapii opisano w rozdziale 2.2 AE wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono ceny leku Jyseleca w wariantach bez i z RSS.

Tabela 63. Zestawienie cen technologii wnioskowanej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Cena zbytu netto (CZN)	Urzędowa cena zbytu (UCZ)	Cena hurtowa brutto (CHB)
Jyseleca 200 mg x 30 tabl. – bez RSS			
Jyseleca 200 mg x 30 tabl. – z RSS			
* oszacowanie własne Agencji			

Koszt komparatorów w wariantach bez RSS określono na podstawie Obwieszczenia MZ z 20 października 2022 r. w sprawie listy leków refundowanych, natomiast w wariantach z RSS na podstawie:

- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu substancji czynnych do sierpnia 2022 r. (ADA, ETA, INF, RTX)
- średniego jednostkowego kosztu leków w pierwszej połowie 2022 r. na podstawie sprawozdań NFZ (BAR, CER, GOL, TOC, TOF);
- przetargów publicznych (UPA).

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztu stosowania komparatorów w przeliczeniu na 1 mg uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 64. Zestawienie jednostkowego kosztu leków stosowanych w programie B.33 (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Koszt 1 mg – bez RSS (Obwieszczenie)	Koszt 1 mg – z RSS
Adalimumab	19,0156 zł	3,7168 zł
Baricytynib	38,9614 zł	18,9501 zł
Certolizumab pegol	7,7640 zł	4,4974 zł
Etanercept	12,6158 zł	3,8610 zł
Golimumab	58,2252 zł	58,1581 zł
Inflixymab	7,8246 zł	2,7759 zł
Rytuksymab	4,8753 zł	5,0346 zł
Tocilizumab IV	5,5283 zł	3,6651 zł
Tocilizumab SC	4,7775 zł	3,1756 zł
Tofacytynib	10,9350 zł	7,0926 zł
Upadacytynib	8,3538 zł	4,5833 zł

Ze względu na możliwość stosowania ocenianych technologii w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem (MTX) i glikokortykosteroidami (GLK) oraz z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) uwzględniono również koszt ww. substancji. Dawkowanie MTX i GLK określono na podstawie badań FINCH I i FINCH II, dawkowanie NLPZ przyjęto zgodnie z AWA dla upadacytynibu.

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie oraz koszt stosowania ww. leków.

Tabela 65. Zestawienie pozostałych technologii uwzględnionych w opracowaniu (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Dawkowanie	Jednostka	Koszt – perspektywa NFZ	Koszt – perspektywa pacjenta
Metotreksat	15,4 mg/tydzień	1 mg	1,0110 zł	0,0457 zł
Glikokortykosteroidy (uwzględniono prednizon/ prednizolon)	6,1 mg/dzień	1 mg	0,0457 zł	0,0344 zł
NLPZ (uwzględniono Ibuprofen)	1 500 mg/dzień	1 mg	0,0001 zł	0,0006 zł

Koszt monitorowania i diagnostyki

Monitorowanie pacjentów w programie określono na podstawie katalogu ryczałów (komunikat 119/2022/DGL, świadczenie 5.08.08.0000042) w wysokości 778,75 zł rocznie, bez zmian po wprowadzeniu ocenianej technologii do refundacji. W przeliczeniu na cykl w modelu koszt ten wynosi 194,69 zł.

Koszt podania/wydania leków

Koszt podania lub wydania leku w programie określono na podstawie komunikatu DGL (119/2022/DGL):

- w przypadku leków podawanych dożylnie – w ramach hospitalizacji: kod świadczeń 5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003 (486,72 zł);
- w przypadku leków podawanych podskórnie – w trybie ambulatoryjnym: kod świadczenia 5.08.07.0000004 (108,16 zł);
- w przypadku leków stosowanych doustnie przyjęto zerowy koszt podania leku (wydanie leków w trakcie diagnostyki/monitorowania).

Dodatkowo w celu uwzględnienia kosztów leczenia poza programem (leczenie konwencjonalne) uwzględniono koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu - kod świadczenia: 5.30.00.0000012 (75,00 zł).

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy uwzględniono przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia przedstawiony w opracowaniu dla upadacytynibu. Przeprowadzono dodatkowo aktualizację ww. przeglądu, stosując tożsame kwerendy wyszukiwania – ograniczenia zidentyfikowane w ramach analizy weryfikacyjnej przedstawiono w rozdziale 5.3.2 niniejszej AWA.

W cytowanym raporcie uwzględniono publikację z funkcjami mapującymi skalę HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire*) na EQ-5D (ang. *EuroQol - 5 dimensions*) oraz badania raportujące indeksy EQ-5D u pacjentów z RZS z aktywnością choroby definiowaną w skali DAS28.

W analizie podstawowej uwzględniono zestaw użyteczności tożsamy dla upadacytynibu (tj. na podstawie publikacji Malottki 2011, Nikiphorou 2016):

- DAS28 >5,1 (duża aktywność choroby) = 0,380;
- DAS 28 >3,2 i ≤ 5,1 (umiarkowana aktywność choroby) = 0,578;
- DAS28 ≤ 3,2 (niska aktywność / remisja choroby) = 0,712.

Dla celów analizy wrażliwości przyjęto 18 alternatywnych zestawów wag użyteczności – szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.5. AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań średniej wartości QALY oraz LY oszacowane w horyzoncie analizy.

Tabela 66. Zestawienie wyników zdrowotnych w horyzoncie analizy. (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	FIL	ADA	BAR	CER	ETA	GOL	INF	RTX	TOC	TOF	UPA	B.33 Łącznie
LY												
LY z niską akt.												
QALY												
QALY - wartość inkrementalna	ref.											

Wyniki ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania FIL w porównaniu z komparatorami wraz z wynikami inkrementalnymi – w perspektywie NFZ oraz wspólnej. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka. Szczegółowe wyniki, w tym bez instrumentu podziału ryzyka, przedstawiono w rozdziale 4.1 AE wnioskodawcy.

Komentarz Agencji

Oszacowania wartości inkrementalnej korzyści monetarnej netto (INMB) oraz cen progowych względem poszczególnych substancji obciążone są błędem związanym z uwzględnieniem nieaktualnego (niezaktualizowanego) progu opłacalności (patrz – Walidacja wewnętrzna, rozdział 5.3.3. niniejszej AWA). Cena progowa przedstawiona w rozdziale 5.3.2. pozbawiona jest tego obciążenia. Poniżej przedstawiono wyniki skorygowane o ten aspekt.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie filgotynibu w miejsce ocenianych technologii z perspektywy NFZ (w wariancie z RSS) jest:

[Redacted text]

W ramach perspektywy wspólnej (w wariancie RSS) nie stwierdzono istotnych różnic w oszacowaniach, stąd odstąpiono od prezentowania wyników.

We wszystkich porównaniach współczynnik ICUR znalazł się [Redacted] progu opłacalności (175 926 zł), o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 67. Zestawienie kosztów terapii oraz wyników inkrementalnych w horyzoncie analizy (AE wnioskodawcy, zmodyfikowane)

Wyszczególnienie	FIL	ADA	BAR	CER	ETA	GOL	INF	RTX	TOC	TOF	UPA	B.33 Łącznie
Wyniki ogółem												
Koszty leków – pierwsza linia												
Koszt leków – kolejne linie												
Koszt leków dodatkowych												
Koszt podania leków												
Koszt monitorowania												
Koszty łącznie												
Wyniki inkrementalne												
Koszty leków – pierwsza linia	ref.											
Koszt leków – kolejne linie	ref.											
Koszt leków dodatkowych	ref.											
Koszt podania leków	ref.											
Koszt monitorowania	ref.											
Koszty łącznie	ref.											
ACUR [zł/QALY]												
ICUR [zł/QALY]	ref.											
Inkrementalna korzyść monetarna netto (INMB)	ref.											

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z nieodnalezieniem badań RCT wykazujących przewagę filgotynibu względem porównywanych komparatorów w opinii analityków Agencji **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 wynosi [redacted], wnioskodawca przedstawił CZN w wysokości [redacted], którą skorygowano o należyty podatek VAT). Oszacowana progowa urzędowa cena zbytu jest niższa w porównaniu z proponowaną przez wnioskodawcę UCZ po uwzględnieniu RSS, [redacted].

W ramach analizy przeprowadzono również oszacowanie progowych cen zbytu netto dla poszczególnych substancji czynnych – szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.1 AE wnioskodawcy.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano założenia oraz przyjmowano alternatywne wartości parametrów. Łącznie testowano 72 scenariusze (w tym 18 alternatywnych zestawów użyteczności stanów zdrowia. Scenariusze analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.8 AE wnioskodawcy (str. 44-46). Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95%CI, 95%CrI, zakresu min-max. Wybrane wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.9. AE wnioskodawcy. Pełny zakres zmian uwzględniono w modelu ekonomicznym załączonym do wniosku refundacyjnego. Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnej korzyści monetarnej netto (INMB) z osadzeniem ceny za QALY na poziomie progu opłacalności. Ze względu na dużą liczbę [redacted] przyjęta metoda przedstawienia wyników jest bardziej miarodajna względem prezentacji wyników ICUR.

W związku z wykryciem błędów w danych (patrz – Walidacja wewnętrzna w rozdziale 5.3.3. niniejszej AWA) przedstawione w AE wnioskodawcy wykresy tornado (brak wyników numerycznych, wskazano odwołanie do modelu elektronicznego) przedstawiają błędne wartości oszacowań. Z tego względu przeprowadzono obliczenia własne celem weryfikacji wpływu zwiększenia WTP o 5,5% względem roku poprzedniego. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach względem wartości pierwotnych: [redacted].

W związku ze stwierdzonymi nieprawidłowościami odstąpiono od prezentowania wykresów tornado przedstawionych przez wnioskodawcę w niniejszym raporcie (dostępne w AE wnioskodawcy, rozdział 4.2.1. – str. 60-79). Poniżej wyodrębniono najistotniejsze czynniki mające wpływ na oszacowania oraz zakres zmian wartości względem wartości analizy podstawowej:

- Uwzględnienie kolejnych linii leczenia – od [redacted] dla TOF do [redacted] dla CER;
- Alternatywny koszt doustnego podania leku – od [redacted] dla UPA do [redacted] dla GOL;
- Alternatywny koszt podskórnego podania leku od [redacted] dla GOL do [redacted] dla UPA;
- Uwzględnienie alternatywnych wartości odpowiedzi na leczenie mierzonej ACR20 i ACR50 w przypadku komparatorów od [redacted] dla GOL do [redacted] dla ADA
- Uwzględnienie alternatywnych wartości odpowiedzi na leczenie mierzonej ACR20 i ACR50 w przypadku filgotynibu od [redacted] dla GOL do [redacted] dla GOL
- Przyjęcie alternatywnych danych o ryzyku braku odpowiedzi od [redacted] dla GOL do [redacted] dla ADA.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych, z wyłączeniem cen leków, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych zasobów medycznych oraz długości horyzontu czasowego. Zastosowano rozkłady: beta, gamma, log-normalny, Dirichleta (dla udziałów leków). Zakres zmienności parametrów ustalono na podstawie zbieżnej z jednokierunkową analizą wrażliwości, w przypadku braku takiego zakresu przyjęto założenie, w którym błąd standardowy (SE – ang. *standard error*) określono na 30% wartości bazowej (co zgodnie z deklaracją wywołało zmianę w zakresie ok + 60%) – założenie takie przyjęto dla ilości pacjentów stosujących RTX po 2 cyklach, wzrostem ryzyka zgonu związanym z aktywnością choroby, ryzykiem utraty odpowiedzi oraz % dużej aktywności po leczeniu.

Poniżej przedstawiono wykres krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności (CEAC, ang. *cost effectiveness acceptability curve*). Zgodnie z przedstawionym rysunkiem, przyjmując gotowość do zapłaty za QALY w wysokości 175 926 zł za QALY, prawdopodobieństwo efektywności kosztowej względem pozostałych terapii

w PL B.33 wynosi . Zmieniono kolory na wykresie względem oryginału, aby czytelniej przedstawić poszczególne substancje czynne.



Rysunek 2. Wykres krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności (AE wnioskodawcy, skorygowany przez Agencję)

Nie przedstawiono wyników analizy w postaci płaszczyzny opłacalności (ang. *cost-effectiveness plane*), w tym porównań parami.

Ograniczenia przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.3.1

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 68. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę płatnika oraz wspólną.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Dla części technologii przyjęto założenia o skuteczności na podstawie wyników innych substancji czynnych, dla których skuteczność wykazano w oparciu o przegląd systematyczny
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (45 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Komentarz w rozdziale 5.3.2.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wybór uzasadniono zastosowaniem tego samego zestawu użyteczności stanów zdrowia dla upadacynybu
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz, w ograniczonym stopniu, probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie zidentyfikował ograniczeń dot. założeń i struktury przedstawionego modelu.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję

- Przyjęto arbitralne założenia dotyczące skuteczności leczenia dla części punktów końcowych, mogące mieć istotny wpływ na wynik oszacowań w horyzoncie analizy (w szczególności prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po niepowodzeniu innych leków z programu, lecz również dla rytuksymabu i tocilizumabu w przypadku leczenia pierwszoliniowego.
- Założono ten sam wpływ poszczególnych leków na zmianę użyteczności stanów zdrowia. W ramach weryfikacji odnaleziono publikację Jørgensen 2017, w której przedstawiono wyniki prospektywnego badania pacjentów uwzględnionych w szwedzkim rejestrze SSATG, w którym różnica w skali EQ-5D nie była istotnie różna pomiędzy ocenianymi lekami, jednakże tylko niecała połowa (171/398) osób miała przeprowadzoną ocenę zmiany w skali EQ-5D (co wpływa negatywnie na odchylenie standardowe wyniku od wartości oszacowanej średniej). W przypadku leków przyjmujących najwyższy udział w niniejszej analizie stwierdzono numerycznie większe zmiany wyników w porównaniu z wartościami początkowymi, które były statystycznie istotne (ETA 0,32 [SD 0,4] +0,31 [SD 0,3], ADA 0,37 [SD 0,4] -> +0,13 [SD 0,4]), w przypadku tocilizumabu oceniono tylko 2 pacjentów, w związku z czym wiarygodność wyników jest ograniczona (0,15 [SD 0,3] +0,42 [SD 0,5]). Należy również zwrócić uwagę, iż różne drogi podania leku mogą mieć odmienny wpływ na jakość życia – przykładowo w ramach AWA Entyvio³ wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść podania podskórnego względem dożylnego, podobne obserwacje poczyniono w przypadku rytuksymabu (Wiłkowska 2021). Z oczywistych względów przenoszenie wniosków otrzymywanych dla innych substancji lub wskazań jest wątpliwe, jednakże w badaniach dla tocilizumabu obserwowano spadek proporcji pacjentów deklarujących poprawę o co najmniej 0,3 pkt. HAQ po zmianie terapii podskórnej na dożylną, co nie miało miejsca w odwrotnym przypadku (Burmester 2016).
- Ograniczenie stanowi przyjęcie skuteczności leczenia w kolejnych liniach na zasadzie miksu terapii („odsetek aktywnego leczenia w danym momencie określono na podstawie wartości wskaźników ACR20 i ACR50 będących średnią ważoną tych wskaźników po wszystkich lekach dostępnych w programie B.33.”). Należy zaznaczyć, iż program lekowy nie znajduje się w fazie stabilizacji udziału poszczególnych leków – analiza danych historycznych wskazuje na dynamiczne przejmowanie rynku przez tofacytynib i baricytynib a także przez postać podskórną tocilizumabu, obserwuje się również wzrost liczby pacjentów stosujących adalimumab oraz golimumab.
- Nawiązując do powyższego ograniczenia – program lekowy składa się, jak również zauważył wnioskodawca, z grup lekowych o podobnym mechanizmie działania. Wątpliwe wydaje się w rzeczywistej praktyce klinicznej przechodzenie do leków z tej samej grupy po niepowodzeniu jednego z nich (czy to inhibitorów JAK czy też inhibitorów TNF-alfa).

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/150/AW/150_AW_OT.4231.50.2021_Entyvio_AKL.pdf

- Założono brak różnic w zakresie bezpieczeństwa stosownych terapii argumentując, iż zgodnie z metaanalizą TOF ma kilkakrotnie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych względem filgotynibu co nie odnajduje potwierdzenia w naiwnym porównaniu badań referencyjnych. Wnioskodawca przedstawił w ramach analizy klinicznej publikację [redacted] [redacted] Uwzględnienie szerszego kontekstu leczenia RZS z uwzględnieniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych potencjalnie mogłoby wpłynąć na wyniki przedstawionych porównań, szczególnie w wieloletnim horyzoncie analizy.
- W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przyjęto założenia dot. rozkładu wartości dla zmiennych na podstawie założonej arbitralnie wartości błędu standardowego stanowiącego 30% wartości bazowej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 5 AE wnioskodawcy)

- *Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano dostępność danych klinicznych dla porównania wnioskowanej technologii z innymi interwencjami dostępnymi w programie B.33. w Polsce. Modelowanie przeprowadzono przy dostępności pośrednich dowodów naukowych dla poszczególnych porównań, które cechują się szeregiem ograniczeń.*
- *Co więcej nie odnaleziono danych świadczących o skuteczności klinicznej niektórych z uwzględnionych interwencji wśród chorych po niepowodzeniu jakiegokolwiek leczenia z programu B.33. Brak tych danych jednoznacznie świadczy, że refundacja niektórych technologii lekowych w obrębie programu B.33. odbywał się bez dowodów naukowych dotyczących wszystkich chorych, u których możliwe jest stosowanie tych leków w programie B.33. W przeciwieństwie do tych leków, wnioskowana technologia posiada dowody naukowe potwierdzające jej skuteczność również wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia biologicznego.*
- *Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz wag użyteczności dotyczących takich pacjentów z Polski. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję

- Zidentyfikowano ograniczenia związane z przeglądem systematycznym użyteczności stanów zdrowia – przegląd dla upadacystynibu, na który powołuje się wnioskodawca, ograniczał możliwość odnalezienia nowych danych zawierających stany zdrowia wyrażone w skali EQ-5D lub HAQ z podziałem na aktywność choroby wyrażoną w skali DAS28. do publikacji zawierających obie skale. Celem przeglądu użyteczności stanów zdrowia w AE wnioskodawcy dostępnej na BIP AOTMiT 102/2020⁴ był następujący: „ (...) w ramach przeglądu systematycznego badań do jakości życia w pierwszej kolejności włączano publikacje, w których przedstawiano wzory na funkcje mapujące ze skali HAQ na skalę EQ-5D. Ponadto w ramach przeglądu uwzględniono także badania, w których średnie oszacowania użyteczności w skali EQ-5D przedstawiono w przedziałach skali DAS 28, które są zbieżne z przedziałami wyznaczającymi wysoką (DAS 28 > 5,1), umiarkowaną (DAS 28 > 3,2 oraz ≤ 5,1) i co najmniej niską aktywność choroby (DAS 28 ≤ 3,2).” (str. 37-38). Przedstawione przez Agencję wpisy bibliograficzne w ramach wezwania do uzupełnienia analiz w zakresie wymagań minimalnych stanowią fragment odnalezionych (jak wskazano w ramach wyszukiwania *ad hoc*) publikacji. Akceptacja przeglądu w zleceniu 102/2020 wynikała z innego podejścia metodycznego oraz aktualności przeprowadzonego wyszukiwania.
- W ramach analizy założono udział leków w wyborze leczenia na podstawie danych NFZ z pierwszej połowy 2022 r., nie wskazując równoległe ograniczenia, jakim jest wprowadzenie w ostatnich latach nowych cząsteczkowskazań do refundacji, a co za tym idzie – brak stabilności rynkowej w ocenianym wskazaniu.
- W rozdziale 3.5.3 (str. 31) AE wnioskodawcy wskazano, iż „Prawdopodobieństwo utrzymania się niskiej aktywności po 6 miesiącach w badaniu SELECT-COMPARE wg analizy wynosiło 9,66%” - prawdopodobnie doszło do omyłki pisarskiej – realna wartość w badaniu (uwzględniona również w dokumencie elektronicznym) wyniosła 96,6%.
- W analizie nie uwzględniono tablic trwania życia opublikowanych 29.07.2022 r. – zastosowano tablice opublikowane w roku 2021.

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/102/AW/102_AW_OT.4331.20.2020_Rinvog_AE.pdf

- Nie odniesiono się do ograniczeń związanych z modelowaniem danych w długim horyzoncie analizy (tj. możliwej zmienności makroekonomicznej, zmiany standardu opieki leczenia, lepszego monitorowania/rozpoznawania chorych kwalifikujących się do leczenia analizowanymi technologiami).
- Wszelkie ograniczenia związane z jakością dowodów naukowych oraz porównań pośrednich uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy wpływają również na niepewność związaną z oszacowaniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował, iż „Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.”

Agencja zweryfikowała błąd związany z wprowadzeniem danych dla wartości proggu opłacalności (tj. nie zaktualizowano danych w Menedżerze nazw względem modelu pierwotnego) – wartość w komórce R2 oraz konsekwentnie w komórce T2 arkusza „PSA”. Nie zidentyfikowano innych, potencjalnie wpływających na oszacowania niespójności w modelu wnioskodawcy.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca opisał trzy badania dotyczące oceny efektywności kosztowej analizowanej technologii.

Należy zwrócić uwagę, iż modelowanie przeprowadzone w cytowanych analizach ocenionych przez NICE i SMC wykorzystywało inny typ analizy względem zaprezentowanej do niniejszego wniosku – zastosowano model z mikrosymulacją zdarzeń dyskretnych (DES, ang. *discrete event simulation*), który w porównaniu z metodą łańcuchów Markowa inaczej kwantyfikuje czas (zmienna dyskretna w metodzie DES vs ciągła w łańcuchach Markowa). W związku z powyższym transferowalność wyników przedstawionych w cytowanych analizach jest wysoce ograniczona.

W przypadku analizy szkockiej agencji SMC uwzględniono, w porównaniu do niniejszego wniosku refundacyjnego, koszty zdarzeń niepożądanych. Wskazano również, iż dla komparatorów przyjęto ceny z uwzględnieniem programu dostępu do leczenia (PAS, ang. *Patient Access Scheme*), te jednak nie zostały przedstawione w raporcie - informacje przedstawiono na str. 9. W dalszej części raportu przedstawiono oszacowania zgodne z oficjalnymi cenami (informacja na str. 10). Wnioskowane wskazanie dotyczyło leczenia chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 cDMARD lub 1 cDMARD i występujących przeciwwskazaniach do leczenia metotreksatem lub rytuksymabem.

W ramach opracowania wskazano na oszczędności względem abataceptu, tocilizumabu, sarilumabu, tożsame koszty z BAR. Wzrost wydatków stwierdzono dla ETA, ADA, TOF, RTX.

W ramach wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono publikację SMC z roku 2022 dot. subpopulacji chorych z umiarkowanym przebiegiem RZS po niepowodzeniu co najmniej 2 cDMARD z lub bez przeciwwskazaniami do stosowania metotreksatu. Przedstawiono ceny uwzględniające program PAS. Wykazano, iż w ocenianych subpopulacjach FIL jest zdominowany przez adalimumab, w przypadku infliksymabu i etanerceptu ICUR istotnie przewyższa próg opłacalności.

W ramach oceny NICE (opracowanie NICE oraz ERG [ang. *Evidence Review Group*]) modelowane jest 10 subpopulacji – 2 w chorobie umiarkowanej – 6 w stanie wysokiej aktywności oraz 2 w populacji z przeciwwskazaniami do stosowania rytuksymab lub metotreksatu. Zasadniczo większość oszacowań przyjmuje wartości znacząco przewyższające próg opłacalności, co dodatkowo potwierdzają wyniki analiz wrażliwości, Przedstawione w opracowaniu NICE wyniki są zbieżne (pomijając parytet siły nabywczej) z obliczeniami zaprezentowanymi w ocenianym wniosku refundacyjnym.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował, iż „Nie zidentyfikowano dokładnych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich”.

Zgodnie z Wytocznymi HTA „Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Model powinien być weryfikowalny, tak aby można w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów,

zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp).

W związku z powyższym nie można uznać, iż wnioskodawca przeprowadził walidację zewnętrzną modelu ekonomicznego.

Odnaleziono długoterminowe badanie dla ADA (Pappas 2017), w którym przedstawiono wyniki dot. skuteczności i czasu trwania leczenia pacjentów z RZS wcześniej nieleczonych lekami DMARDs. Zgodnie z przedstawionymi estymacjami metodą Kaplana-Meiera po 5 i 10 latach liczba pacjentów leczonych ADA wyniosła odpowiednio 26,7% oraz 13,3%, natomiast w modelu wnioskodawcy liczby te wyniosły odpowiednio 12,56% oraz 5,96%.

Podobne badanie odnaleziono dla baricytynybu (Caporali 2022). W ramach abstraktu konferencyjnego wskazano, iż w fazie przedłużonej badania (RA-BEYOND) po 3 latach aktywnie leczonych było 50% pacjentów stosujących dawkę podstawową (4 mg/dobę) oraz 65% stosujących dawkę zredukowaną (2 mg/doba). Po ok. 7 latach wskaźniki te wynosiły odpowiednio 17% oraz 26%. W modelu po 3 latach liczba pacjentów leczonych BAR wynosiła 21,29%, natomiast po 7 latach – 11,84%.

W ramach publikacji Genovese 2013 oszacowano czas trwania leczenia TOC IV do jego zakończenia ze stratyfikacją względem różnych przyczyn (AEs, brak skuteczności, zgon, inne) w horyzoncie 4,6 lat. Zgodnie z przedstawionymi estymacjami metodą Kaplana-Meiera po 2 latach (104 tyg.) ok. 77% pacjentów pozostawało w fazie leczenia, natomiast w 220 tyg. (4,2 lata) liczba ta wynosiła ok. 67%. W modelu dla tożsamych punktów czasowych przedstawiono wartości 30,62% oraz 22,08%.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji












Ze względu na brak danych zmieniających w istotny sposób wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych. Odnalezione błędy oraz ewentualne obliczenia własne przedstawiono w odpowiednich rozdziałach niniejszej AWA.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Jyseleca, preparatu zawierającego substancję czynną filgotynib w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), spełniających kryteria rozpoczęcia lub zmiany leczenia w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

W związku z wynikami AKL, w której nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego porównującego FIL z refundowanym komparatorem, w opinii Agencji zachodzą okoliczności **art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji**. Dla celów analizy przyjęto technikę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika oraz wspólną (NFZ + pacjent).

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy w wariacie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka z perspektywy NFZ inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla FIL względem aktualnie refundowanych technologii wynosi dla poszczególnych porównań:

- FIL vs ADA 
- FIL vs BAR 
- FIL vs CER 
- FIL vs ETA 
- FIL vs GOL 
- FIL vs INF 
- FIL vs RTX 
- FIL vs TOC 
- FIL vs TOF 
- FIL vs UPA 
- FIL vs leki w B.33 łącznie 

W związku z zachodzeniem okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji progowa urzędowa cena zbytu (UCZ) przy której koszt stosowania FIL względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do efektu (CUR) jest równe zero, [REDACTED].

Na przedstawione w analizach wyniki w znacznym stopniu wpływają założenia dotyczące uwzględnienia: braku kolejnych linii leczenia, alternatywnego koszt doustnego podania leku, alternatywnego kosztu podskórnego podania leku, uwzględnienie alternatywnych wartości odpowiedzi na leczenie mierzonej ACR20 i ACR50 w przypadku komparatorów, uwzględnienie alternatywnych wartości odpowiedzi na leczenie mierzonej ACR20 i ACR50 w przypadku filgotynibu oraz przyjęcie alternatywnych danych o ryzyku braku odpowiedzi

Szereg założeń i ograniczeń przedstawionych w ramach opracowania obniża wiarygodność przedstawionych wyników.

W odniesieniu do analiz dla leków będących komparatorami należy wskazać na następujące zależności:

- W ramach oceny leku Rinvoq (upadacytynib)⁵ przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, przyjęto 45-cioletni horyzont analizy, uwzględniono zbliżoną populację, cykl w modelu trwa 3 miesiące, uwzględniono koszty leków, koszty podania i monitorowania;
- W ramach oceny leku Humira (adalimumab)⁶ przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, przyjęto 30,5-letni horyzont analizy, uwzględniono populację o umiarkowanej aktywności po niepowodzeniu 2 lekami DMARD, cykl w modelu trwa 3 miesiące, uwzględniano koszty leków, wydania i podania leku, diagnostyki i monitorowania (oraz kwalifikacji do PL);
- W ocenie leku Olumiant (baricytynib)⁷ przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, horyzont przyjęto jako 45-letni, zastosowano model DES, uwzględniono populację o wysokiej aktywności, po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 DMARD; w 2021 roku⁸ przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności oraz analizę minimalizacji kosztów w populacji o umiarkowanej lub wysokiej aktywności ze stwierdzoną niewystarczającą odpowiedzi lub nietolerancji leczenia modyfikującego, z zastosowaniem metody łańcuchów Markowa;
- W ocenie leku Cimzia (certolizumab pegol)⁹ przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, przyjęto dożywotni horyzont czasowy, uwzględniono populację z agresywnym przebiegiem choroby po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma DMARD, uwzględniono koszty leków, koszty podania, monitorowania oraz koszty medyczne niezwiązane z leczeniem.

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6730-102-2020-zlc>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5364-11-2018-zlc>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5451-52-2018-zlc>

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7328-47-2021-zlc>

⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/142-053-2012-zlc>

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib, tabletki po 200 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.”

Wnioskodawca analizował dołączenie leku Jyseleca do programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” opisanego w załączniku B.33. do obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz na podstawie AE wnioskodawcy wskazano, że „koszty z perspektywy świadczeniobiorcy stanowią tylko niewielki udział w całkowitych kosztach bezpośrednich rozpatrywanego stanu klinicznego.” (str. 15 AWB wnioskodawcy)

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy (od początku 2023 roku).

Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada brak finansowania filgotynibu ze środków publicznych w programie B.33,
- scenariusz nowy – przedstawia sytuację, w której oceniana interwencja jest objęta refundacją w ramach PL B.33., i zakłada stopniowy wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w tym PL (w analizie podstawowej filgotynib ma zastępować wszystkie opcje terapeutyczne dostępne w programie).

Dla każdego ze scenariuszy analizowano trzy warianty wielkości populacji: minimalny, prawdopodobny oraz maksymalny. Wyniki zaprezentowano również w wersjach bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanego leku i dla pozostałych leków dostępnych w PL B.33 (w wariantach bez RSS uwzględniono oficjalne ceny leków na podstawie Obwieszczenia MZ, a w wariantach z RSS uwzględniono efektywne ceny tych leków na podstawie danych NFZ).

Obliczenia zakładają włączenie wszystkich pacjentów do obserwacji na początku każdego roku, co stanowi, zdaniem wnioskodawcy „konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, gdyż może zawyżać obserwowane wydatki z budżetu płatnika publicznego związane z wprowadzeniem nowej technologii” (str. 35 AWB wnioskodawcy).

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono finansowanie ocenianej technologii medycznej w ramach nowej grupy limitowej, w części B wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (programy lekowe). Lek wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w której parametry oceniane jako mające istotny wpływ na wyniki inkrementalne, tj. ryzyko dyskontynuacji wg danych polskich lub rejestru z Czech, udziały leków, przejmowanie w rynku udziału przede wszystkim inhibitorów JAK, oraz alternatywne dane dot. poziomu refundacji upadacytynibu – te scenariusze testowano w trzech wariantach liczebności populacji (prawdopodobny, minimalny i maksymalny). Scenariusze testujące pozostałe parametry modelu (m.in. alternatywne dane dot.

charakterystyki populacji, zużycia leków, skuteczności leków, kolejnych linii leczenia, kosztów podania i monitorowania) przedstawiono jedynie w wariancie prawdopodobnym analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano informacje z następujących źródeł:

- dane NFZ prezentowane w AWA OT.4331.20.2020 (AWA Rinvoq), nt. liczby dorosłych chorych na RZS leczonych w programie B.33. w latach 2015 – 2019
- dane NFZ z bazy Statystyki NFZ w zakresie liczby wszystkich pacjentów leczonych w programie B.33. w 2020 roku oraz odsetka pacjentów stosujących w danym roku kalendarzowym więcej niż jeden lek z programu;
- danych NFZ z Uchwały Nr 3/2022/IV odnośnie do liczby pacjentów stosujących poszczególne leki w PL B.33. w 2020 roku;
- na podstawie wyników modelowania AE wnioskodawcy, publikacji Tłustochowicz 2018 z polskimi danymi z 2009-2014 (lub w analizie wrażliwości na podstawie danych z Czech z lat 2002-2016 z Křístková 2017) określono średni roczny wskaźnik dyskontynuacji leczenia w programie B.33.

Dla każdego roku określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w PL B.33., pacjentów kontynuujących leczenie oraz zmieniających leczenie w ramach w tym PL. Dane ekstrapolowano na kolejne lata przy założeniu stałej liczebności grupy pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.33. (pacjentów pierwszorazowych). Odsetek przyszłego wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji został określony na podstawie historycznych danych dla baricytynibu i tofacytynibu (dane z lat 2019 – 2020).

W ramach nowego scenariusza zaplanowano stopniowy wzrost wykorzystania filgotynibu wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.33. W analizie podstawowej założono, że wnioskowana technologia będzie zastępować wszystkie leki dostępne w programie B.33., zgodnie z ich udziałem w scenariuszu istniejącym (założenie konserwatywne). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono zastępowanie wyłącznie inhibitorów JAK.

Na podstawie powyższych danych i założeń oszacowano liczbę pacjentów, którzy co roku mogą rozpoczynać leczenie filgotynibem niezależnie od linii leczenia w nowym scenariuszu. Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej opisano w AWB wnioskodawcy w rozdziałach 2.5.2.1. – 2.5.2.2.

Koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne różniące porównywane technologie medyczne. W wynikach AWB wyróżniono kategorie takie jak: [redacted]. W analizie wykorzystano dane dotyczące kosztów i założenia jak dla analizy ekonomicznej opisane dokładniej w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.7.).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		1 rok	2 rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	- kwalifikujących się do leczenia filgotynibem zgodnie z kryteriami PL B.33. ogółem	[redacted]	[redacted]
	- chorzy pierwszorazowi w programie lub zmieniający leczenie w obrębie programu	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		[redacted]	[redacted]

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariancie prawdopodobnym [zł]

	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy finansowanie produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib) u dorosłych pacjentów z RZS w ramach programu lekowego w wariancie prawdopodobnym spowoduje:

- [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 71. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy mieć na uwadze, że przyjęte założenia związane są z ograniczeniami dot. wykorzystanych danych, tj. wykorzystano historyczne dane z PL B.33, który nie znajduje się w fazie stabilizacji udziałów (rozdz. 5.3.1. i 6.3.1. niniejszej AWA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskowany lek nie jest obecnie finansowany, więc nie figuruje w statystykach NFZ. Natomiast wnioskodawca wykorzystał pośrednio dane NFZ w swojej analizie jako źródło danych do szacowań dotyczących przyszłych udziałów w rynku wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów. Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości w której testowano warianty liczebności populacji, parametry oceniane jako mające istotny wpływ na wyniki inkrementalne, tj. ryzyko dyskontynuacji wg danych polskich lub rejestru z Czech, udziały leków, przejmowanie w rynku udziału przede wszystkim inhibitorów JAK, oraz alternatywne dane dot. poziomu refundacji upadacytynibu, a także . scenariusze testujące pozostałe parametry modelu (m.in. alternatywne dane dot. charakterystyki populacji, zużycia leków, skuteczności leków, kolejnych linii leczenia, kosztów podania i monitorowania).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskowany lek miałby zostać włączony do aktualnego programu lekowego B.33. „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS, który obejmuje następujące leki rozpatrywane w ramach niniejszej AWA jako komparatory: tofacytynib, baricytynib i upadacytynib adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab i rytuksymab.

Kategoria odpłatności (bezpłatne) w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji. Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, co jest zasadne biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

(*zgodnie ze zleceniem MZ wniosek dotyczy Jyseleca, tabletki powlekane 200 mg).

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie dotyczącym AWB przedstawia wyniki z perspektywy NFZ mając na uwadze brak współpłacenia pacjenta za lek (wnioskodawca zaznacza, że w ramach AE wykazano, iż koszty z perspektywy świadczeniobiorcy stanowią tylko niewielki udział w całkowitych kosztach bezpośrednich rozpatrywanego stanu klinicznego).

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet. W niniejszej analizie ograniczenia AE przedstawiono w rozdz. 5.3.

W AWB wnioskodawcy oszacowania wielkości populacji docelowej oparto na danych z NFZ o liczbie dorosłych pacjentów z RZS (z rozpoznaniem wg ICD-10: M05 lub M06) leczonych w ramach PL B.33. w latach 2015 – 2019 przedstawionych przez Agencję w AWA Rinvoq oraz dane z portalu Statystyki NFZ i Uchwałę NFZ (opisano w rozdz. 6.1.2.). Liczbę pacjentów leczonych w ramach tego PL w AWB wnioskodawcy określono na 6 607

(zakres: 6 591 – 6 633) pacjentów w roku 2020 oraz 7 549 (7 184 – 7 897) pacjentów w 2021 roku (rysunek 2. str. 24 AWB wnioskodawcy). Na podstawie danych z bazy SWIAD liczba pacjentów dorosłych w programie lekowym B.33. wynosiła w 2020 r. 6 652, oraz w 2021 r. 7 837 osób. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z RZS leczonych w PL B.33. przyjęta przez wnioskodawcę dla 2020 roku jest [redacted], oraz dla 2021 roku jest [redacted] w porównaniu do liczebności uzyskanych na podstawie danych z bazy SWIAD, co może wiązać się z [redacted] liczebności populacji docelowej stosującej wnioskowany lek w nowym scenariuszu.

W analizie podstawowej uwzględniono przejmowanie udziałów od wszystkich leków dostępnych w PL będących komparatorami, jednak ze względu na podobieństwo mechanizmu działania leku do niektórych komparatorów w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości założono przejmowanie udziałów głównie od leków z tej samej grupy – inhibitorów JAK. Docelową wysokość udziału filgotynibu wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w ramach PL B.33 przyjęto w wariancie podstawowym populacji jako średnią na podstawie analogicznych danych z 2020 roku dla inhibitorów JAK (baricytynibu i tofacytynibu). Odsetek wykorzystania poszczególnych leków w PL B.33. szacowano na podstawie danych NFZ o dotychczasowym wykorzystaniu tych leków wśród wszystkich chorych, które ekstrapolowano w horyzoncie AWB. Do uzyskanej struktury rynku, dodano dane wykorzystania upadacytynibu, określone na podstawie założeń analizy wpływu na budżet dla tego leku (AWA Rinvoq). Jednak należy mieć na uwadze, że przedstawione w tym dokumencie oszacowania liczebności populacji, która będzie stosować upadacytynib (I rok – 90 pacj., II rok – 407 pacj.) związane są z ograniczeniami, które opisano we wskazanym dokumencie (AWA Rinvoq). Ponadto należy mieć na uwadze, że do PL B.33. na podstawie którego szacowano przyszłe udziały, na przestrzeni lat stopniowo włączano nowe substancje, co uniemożliwia ustalenie równowagi na rynku, tak więc oszacowania na podstawie tych danych obarczone są niepewnością (rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA).

Model zawiera szereg parametrów, które mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której [redacted].

Agencja nie zgłasza uwag do jakości źródeł przyjętych w AWB.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „W ramach niniejszej analizy dane kosztowe określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [AE wnioskodawcy]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [AE wnioskodawcy] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.”
- „Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.).”
- „W ramach analizy wykorzystano dotychczasowe informacje na temat liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.33. Pomimo, iż wskazane źródło jest bardziej wiarygodne od danych epidemiologicznych, ponieważ wskazuje realną liczbę pacjentów stosujących dany lek, nie uwzględniła dokładnych danych na temat zużycia leku w grupie chorych leczonych w programie w danym roku.”
- „Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w ramach oceny liczebności populacji pacjentów przyjęto szereg założeń nieznacznie zawyżających skalkulowane wydatki z budżetu płatnika publicznego. Przyjęto m.in., że wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie w programie oraz zmieniający leczenie w obrębie tego programu dokonują tego na początku każdego roku. Założenie to mogło spowodować nieznaczne zawyżenie wydatków związanych z refundacją wnioskowanej technologii, przede wszystkim w pierwszym roku refundacji.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości dla parametrów i założeń obarczonych niepewnością (mających istotny wpływ na wyniki inkrementalne, w trzech wariantach populacyjnych) oraz dla scenariuszy testujących alternatywne wartości parametrów modelu AE (w wariancie prawdopodobnym populacji) – w sumie 62 scenariusze. Pełne zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdz. 2.9 oraz tabeli 6. w rozdz. 2.7. AWB wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej we wszystkich wariantach liczebności populacji, w zestawieniu z wynikami scenariuszy analizy wrażliwości z największym wpływem na wynik BIA [redacted]. Wyniki pozostałych scenariuszy oraz [redacted].

szczegółowe wyniki znajdują się w AWB wnioskodawcy w rozdz. 3.3. oraz dostarczonym modelu w [redacted]

Tabela 72. Analiza wrażliwości - wydatki płatnika publicznego

Rok	Wariant	Wariant	Wariant	[redacted]				[redacted]			
				[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

*zmiana względem wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej dla danego roku.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, że w większości scenariuszy [redacted] całkowitych z budżetu płatnika publicznego. Największy wpływ na wyniki analizy ma [redacted].
 [redacted] Również w wariantcie analizy bez uwzględnienia RSS w tym scenariuszu oszacowano [redacted] w kolejnych latach horyzontu analizy.
 Ponadto w analizie z uwzględnieniem RSS [redacted].

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Jyseleca będzie związane będzie

. Należy mieć na uwadze że wyniki obarczone są niepewnością w związku z ograniczeniami oszacowania liczebności populacji i przyszłego udziału leków w rynku (opisane w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA). W analizie wrażliwości

. Ponadto AWB wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.

Wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie rejestracyjne. Zgodnie z projektem programu lekowego B.33 do terapii filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, zatem wnioskowana populacja obejmuje pacjentów dorosłych i pediatrycznych, podczas gdy w AWB wnioskodawcy jako populację przyjęto dorosłych pacjentów z RZS. Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Jyseleca (filgotynib) jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jedynie u dorosłych pacjentów.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń. W opinii wnioskodawcy finansowanie z środków publicznych leku Jyseleca nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami związanymi z wyposażeniem placówek, czy z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną. Analizując aspekty społeczne i etyczne opisano, że „nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka” oraz, że refundacja filgotynibu „nie będzie powodować istotnych problemów społecznych”. Szczegółową ocenę aspektów etycznych i społecznych dotyczącej stosowania leku Jyseleca we wnioskowanej populacji przedstawiono rozdziale 7. AWB wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, polegające na:

- Propozycja 1: „wynegocjowaniu redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej (redukcję kosztu ustalono na poziomie średniej redukcji oficjalnej ceny leków, których okres refundacji został przedłużony w latach 2017-2020, tj. 15%)” (szczegóły w AR wnioskodawcy, rozdz. 2.4.);
- Propozycja 2: „objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych [źródło wnioskodawcy nr. 82] z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej [Ustawa o refundacji] i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej)” (szczegóły w AR wnioskodawcy, rozdz. 2.5.).

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie [redacted]
 [redacted] Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty finansowania Jyseleca we wskazaniu RZS poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

Podsumowanie oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy [zł]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Zgodnie z projektem programu lekowego B.33 do terapii filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, zatem wnioskowana populacja obejmuje pacjentów dorosłych i pediatrycznych, podczas gdy w analizach wnioskodawcy jako populację przyjęto dorosłych pacjentów z RZS. Wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie rejestracyjne.
- Ponadto zgodnie z ChPL produkt leczniczy Jyseleca (filgotynib) jest wskazany u pacjentów z RZS, u których odpowiedź na 1 lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby DMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Zgodnie z projektem programu lekowego B.33 do terapii filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej. Należy podkreślić, że w ChPL Jyseleca (filgotynib) nie wymieniono nazw leków po niepowodzeniu których stosuje się filgotynib, podczas gdy wnioskowany PL B.33 zawiera takie informacje. Ponadto wnioskowany PL B.33 zawiera możliwość włączenia leczenia filgotynibu po co najmniej 2 lekach DMARDs/lekach immunosupresyjnych, podczas gdy wskazanie rejestracyjne zawiera łagodniejsze kryteria, bowiem na podstawie ChPL filgotynib może być stosowany po co najmniej 1 leku DMARD.
- Problemami związanymi ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, według ankietowanej przez Agencję prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, jest fakt, że „nadal w kryteriach kwalifikacyjnych do programu B.33 jest wymóg dużej aktywności RZS (np. wg DAS 28 > 5,1) a nie średniej aktywności DAS28 > 3,2 co powoduje dość późne włączenie do leczenia a to ma przełożenie na skuteczność terapii.” Rozwiązaniem związanym z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu to „skrócenie opóźnień diagnostycznych, oraz zmniejszenie DAS28 do > 3,2 w kryteriach kwalifikacyjnych.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Jyseleca (filgotynib) we wskazaniu zgodnym z zapisami przedmiotowego programu lekowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.11.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Jyseleca, filgotynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje pozytywne: SMC 2021/2022, NICE 2021, G-Ba 2021, rekomendację pozytywną warunkową TLV 2021, rekomendację HAS 2021 zawierającą opinię pozytywną dla kobiet i negatywną dla mężczyzn.

W rekomendacji pozytywnej SMC 2021/2022 wskazano, że filgotynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z umiarkowaną postacią RZS, natomiast zawężone zastosowanie filgotynibu zarekomendowano u pacjentów z ciężkim RZS (wynik aktywności choroby DAS28 większy niż 5,1), którzy nie zareagowali na intensywną terapię DMARDs oraz u pacjentów z ciężką chorobą niedostatecznie kontrolowaną przez antagonistę TNF, u których rytuksymab nie jest wskazany.

W rekomendacji pozytywnej NICE 2021 i G-BA 2021 wskazano, że filgotynib w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem może być stosowany w leczeniu RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W rekomendacji pozytywnej warunkowej rekomenduje się włączenie leku Jyseleca (filgotynib) we wskazaniu RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na jeden lub więcej leków DMARD do grupy leków, których stosowanie przynosi korzyści, ale z takim samym ograniczeniem jak pozostałe inhibitory JAK (tylko wtedy, kiedy leczenie inhibitorami TNF okaże się nieskuteczne lub nieodpowiednie).

W rekomendacji HAS 2021 w leczeniu RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wydano pozytywną opinię o zastosowaniu filgotynibu tylko u kobiet, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na jeden lub więcej DMARDs, natomiast negatywną opinię u mężczyzn wydano ze względu na spermatogenezę.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 74. Rekomendacje refundacyjne dla Jyseleca (filgotynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2021/2022	Leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD)	Rekomendacja pozytywna Filgotynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. Wskazanie w trakcie przeglądu: leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD). <u>Filgotynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</u> Ograniczenie SMC dotyczy dorosłych pacjentów z chorobą o umiarkowanym nasileniu (wskaźnik aktywności choroby [DAS28] od 3,2 do 5,1), gdy terapia 2 lub więcej konwencjonalnymi lekami z grupy DMARD nie zapewnia wystarczającej kontroli choroby, w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii, gdy metotreksat jest przeciwwskazany. SMC 2021 zarekomendowało zawężone zastosowanie filgotynibu u pacjentów z ciężkim RZS (wynik aktywności choroby [DAS28] większy niż 5,1), którzy nie zareagowali na intensywną terapię kombinacją konwencjonalnych DMARDs oraz u pacjentów z ciężką chorobą niedostatecznie kontrolowaną przez antagonistę TNF, u których rytuksymab nie jest wskazany.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	Leczenie RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Filgotynib w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie zareagowali odpowiednio na terapię 2 lub więcej lekami konwencjonalnymi przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba ma nasilenie umiarkowane lub ciężkie (wskaźnik aktywności choroby DAS28 3,2 lub wyższy) oraz firma dostarcza filgotyn b zgodnie z umową handlową. <p>Filgotynib w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub u których nie można stosować innych DMARD, w tym co najmniej 1 biologicznego DMARD, ty ko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba jest ciężka (DAS28 powyżej 5,1); nie można zastosować rytuksymabu; firma dostarcza filgotyn b zgodnie z umową handlową. <p>Filgotynib w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których nie zareagowali odpowiednio na leczenie rytuksymabem i co najmniej 1 biologiczny DMARD, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba jest ciężka (DAS28 powyżej 5,1); firma dostarcza filgotyn b zgodnie z umową handlową. <p>Filgotynib może być stosowany w monoterapii, gdy metotreksat jest przeciwwskazany lub nietolerowany.</p> <p>Należy kontynuować leczenie ty ko wtedy, gdy po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii uzyskano umiarkowaną odpowiedź mierzoną według EULAR. Jeśli ta początkowa reakcja nie utrzymuje się, należy przerwać leczenie.</p>
HAS 2021	Leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u kobiet	<p>Pozytywna rekomendacja dla populacji kobiet</p> <p>Pozytywna opinia o refundacji leczenia czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zapalenie stawów u kobiet, które zareagowały niewystarczająco lub nie tolerują jednej lub więcej chorób modyfikujące leki przeciwreumatyczne (DMARD). Niekorzystna opinia dotycząca refundacji u mężczyzn z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W rekomendacji wskazano, że Jyseleca (filgotynib) może być stosowany w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem (MTX).</p> <p>Produkt Jyseleca (filgotynib) - terapia JAK, może być stosowany po niepowodzeniu jednego lub więcej DMARDs, albo jako leczenie II linii (po niepowodzeniu konwencjonalnego DMARD, takiego jak MTX) lub jako leczenie III linii (niepowodzenie leku biologicznego) lub leczenie późniejszych linii (niepowodzenie kilku konwencjonalnych DMARDs i/lub leków biologicznych).</p> <p>Jyseleca (filgotyn b) może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX).</p> <p>Komitet ds. Przejrzystości zaleca, aby u kobiet, podobnie jak w przypadku OLUMIANT (baricytynib), XELJANZ (tofacytynib) i RINVOQ (upadacytynib), JYSELECA (filgotynib) powinna być stosowana jako leczenie trzeciego lub późniejszego rzutu (tj. po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii biologicznej) ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa, szczególnie długoterminowe, związane z nowym mechanizmem działania i większym doświadczeniem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych. Komitet uważa, że w przypadku tych pacjentów należy preferować skojarzenie z MTX, a monoterapia powinna być zarezerwowana ty ko w konkretnych sytuacjach w przypadku nietolerancji MTX lub gdy kontynuacja leczenia MTX jest niewskazana.</p>
HAS 2021	Leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u mężczyzn	<p>Komitet ds. Przejrzystości zaleca, aby u kobiet, podobnie jak w przypadku OLUMIANT (baricytynib), XELJANZ (tofacytynib) i RINVOQ (upadacytynib), JYSELECA (filgotynib) powinna być stosowana jako leczenie trzeciego lub późniejszego rzutu (tj. po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii biologicznej) ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa, szczególnie długoterminowe, związane z nowym mechanizmem działania i większym doświadczeniem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych. Komitet uważa, że w przypadku tych pacjentów należy preferować skojarzenie z MTX, a monoterapia powinna być zarezerwowana ty ko w konkretnych sytuacjach w przypadku nietolerancji MTX lub gdy kontynuacja leczenia MTX jest niewskazana.</p> <p>Negatywna rekomendacja dla populacji mężczyzn</p> <p>Zdaniem Komitetu ds. Przejrzystości stosowanie u mężczyzn produktu Jyseleca (filgotynib) nie odgrywa roli w leczeniu czynnej lub umiarkowanej postaci RZS ze względu na spermatogenezę.</p>
G-Ba 2021*	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>„G-Ba wydało pozytywną opinię dotyczącą finansowania filgotynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej DMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX).”</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
TLV 2021 [^]	Leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>„Agencja rekomenduje włączenie leku Jyseleca (filgotynib) we wskazaniu leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD) do grupy leków, których stosowanie przynosi korzyści, ale z takim samym ograniczeniem jak pozostałe inhibitory JAK. To znaczy tylko wtedy, kiedy leczenie inhibitorami TNF okaże się nieskuteczne lub nieodpowiednie. TLV wydała opinię, że inny inhibitor JAK stanowi odpowiednią alternatywę dla produktu Jyseleca, z uwagi na podobny mechanizm działania, ten sam skład i przeznaczenie dla tej samej populacji pacjentów. Zakłada porównywalną skuteczność kliniczną preparatu Jyseleca i innych inhibitorów JAK znajdujących się na liście korzyści: leku Xeljanz (tofacityn b), Olumiant (baricytynib) i Rinvoq (upadacytynib). Po dopasowanym porównaniu pośrednim i metaanalizie sieci agencja oceniła, że założenie o porównywalnych korzyściach wszystkich JAK jest zasadne a Olumiant jest najbardziej odpowiednią alternatywą porównawczą, ponieważ ma obecnie najniższą ustaloną cenę. Ponieważ działanie inhibitorów JAK oceniono jako porównywalne, TLV przeprowadziło ocenę czy koszty leczenia preparatem Jyseleca byłyby uzasadnione w stosunku do korzyści. Porównanie kosztów pokazało, że przy zastosowanej cenie leczenie Jyseleca kosztuje więcej niż Olumiant, ale biorąc pod uwagę umowę dodatkową, którą agencja zdecydowała się podpisać, koszt leku Jyseleca jest niższy w porównaniu z kosztem leku Olumiant i pozwoliło to wydać opinię pozytywną ale warunkową.”</p>

*źródło: AWA Wnioskodawcy rozdz. 7.2 APD; ^AWA Wnioskodawcy rozdz. 3 AKL

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.09.2022 r., znak PLR.4500.1332.2022.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 30.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod EAN: 05391507146779

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.11.2022 r., znak OT.4231.50.2022.TG.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.11.2022 r.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U około 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U około 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U około 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się. Dane historyczne wskazują, że u >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach – blisko 100%. Chorzy żyją ok 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo – naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4 – krotnie częściej dochodzi do zakażeń gruźlicą, a 2 – krotnie częściej do zakażenia półpaścem). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji [PPZ 2016]. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF/ACPA i uszkodzenie stawów. RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2 – 3 – krotnie częściej).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał następujące komparatory dla filgotynibu w analizowanym wskazaniu:

- w ramach I linii leczenia w programie lekowym B.33: tofacytynib, baricytynib i upadacytynib (jako podstawowe komparatory) a także adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymab i tocilizumab (jako dodatkowe opcje);
- w ramach II i kolejnych linii leczenia w programie lekowym B.33: tofacytynib, baricytynib i upadacytynib (jako podstawowe komparatory) oraz adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymab, tocilizumab i rytuksymab (jako dodatkowe opcje).

Wybrane przez wnioskodawcę terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach PL B.33, jak również stanowią standardowe postępowanie opisywane w wytycznych klinicznych. Ankietowana przez Agencję prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, również wskazywała wymienione substancje jako technologie opcjonalne. Wybór komparatorów jest zasadny.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna stosowania filgotynibu w bezpośrednim porównaniu do adalimumabu w populacji pacjentów z RZS z niezadowolającą odpowiedzią na MTX – badanie RCT

Badanie FINCH 1 było podwójnie zaślepieniem, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym w układzie grup równoległych. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym RZS, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z niezadowolającą odpowiedzią na leczenie za pomocą MTX.

W populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX. stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z adalimumabem, **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania:**
 - odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni (na podstawie danych z referencji);
 - redukcji wyniku w DAS28-CRP $< 2,6$ w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 po 12 tygodniach terapii;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 po 12 tygodniach terapii;
 - redukcji wartości DAS28-CRP do $< 2,6$ po 24 tygodniach terapii i po 52 tygodniach terapii;
 - redukcji wartości DAS28-CRP do $\leq 3,2$ po 24 tygodniach terapii i po 52 tygodniach terapii;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 po 24 i 52 tygodniach terapii;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 po 24 i 52 tygodniach terapii;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 po 24 i 52 tygodniach terapii;
 - redukcji wartości DAS28-CRP do $< 2,6$ po 52 tygodniach terapii;
 - poprawy wyniku HAQ-DI $\geq 0,22$ w 52. tygodniu terapii.
- **z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem skuteczności ocenianej w skali/kwestionariuszu:**
 - HAQ-DI w okresie obserwacji wynoszącym 12 (ale wynik istotny statystycznie na podstawie wartości p z referencji), 24 i 52 tygodnie (ale wynik istotny statystycznie na podstawie wartości p z referencji);
 - mTSS w okresie obserwacji wynoszącym 24 i 52 tygodnie;
 - SF-36 (dla komponenty fizycznej) w okresie obserwacji wynoszącym 12, 24 i 52 tygodnie;
 - FACIT-F w okresie obserwacji wynoszącym 12, 24 i 52 tygodnie.

Skuteczność filgotynibu w porównaniu z głównymi komparatorami – porównania pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC)



[Redacted text block]



Gharaibeh i wsp. 2020

W opracowaniu Gharaibeh i wsp. 2020 przeprowadzono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *Matching-adjusted indirect comparison*; MAIC) filgotynibu stosowanego wraz z MTX względem tofacytynibu stosowanego wraz z MTX, w populacji dorosłych pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX.

Przeprowadzona analiza wykazała, że pacjenci z RZS stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie statystycznie większej poprawy w zakresie ACR50 i ACR70 w porównaniu do tofacytynibu + MTX, ze średnią różnicą w różnicy (ang. *difference in difference*) wynoszącą odpowiednio 13,5% ($p < 0,05$) i 8,3% ($p < 0,05$) oraz liczbową poprawą wyników ACR50 i ACR70 po 12, 24 i 52 tygodniach terapii.

Po 24 tygodniach terapii, pacjenci stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie statystycznie większej poprawy w zakresie remisji klinicznej wg DAS28 (CRP) w porównaniu do tofacytynibu + MTX, ze średnią różnicą w różnicy wynoszącą 10,1% ($p < 0,05$), jak również poprawę liczbową innych parametrów z zakresu skuteczności (SDAI, CDAI, remisji wg Boolean). Po 52 tygodniach pacjenci stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie większej poprawy w zakresie remisji klinicznej według DAS28 (CRP) w porównaniu z tofacytynibem + MTX ze średnią różnicą w różnicy wynoszącą 13,2% ($p < 0,05$) oraz liczbową poprawę w zakresie pozostałych wyników z zakresu skuteczności (SDAI, CDAI, remisji wg Boolean).

Skuteczność filgotynibu w porównaniu z komparatorami – wyniki meta-analiz sieciowych

Nie odnaleziono badań pierwotnych uwzględniających porównania filgotynibu z komparatorami innymi niż adalimumab, w związku z czym w analizie uwzględniono i opisano przeglądy systematyczne z meta-analizami sieciowymi.

Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu MTX [csDMARDs]

W analizie z zastosowaniem modelu efektów losowych brakiem nie wykazano istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 w porównaniu z:

- tofacytynibem;
- baricytynibem;
- upadacytynibem;
- adalimumabem.

Natomiast w przypadku modelu efektów stałych wykazano istotną statystycznie przewagę baricytynibu i upadacytynibu nad filgotynibem.

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 w porównaniu z:

- tofacytynibem;
- baricytynibem;
- upadacytynibem;
- adalimumabem.

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 w porównaniu z:

- tofacytynibem;
- baricytynibem;
- upadacytynibem;
- adalimumabem.

W zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR po 12 i 24 tygodniach, filgotynib stosowany w dawce 200 mg był porównywalnie skuteczny do głównych komparatorów – tj. inhibitorów JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu) oraz dodatkowych komparatorów (adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu, rytuksymabu).

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie odsetka pacjentów z remisją choroby we kryteriów DAS28 w porównaniu z:

- tofacytynibem po 12 tygodniach;
- baricytynibem po 12 i 24 tygodniach;
- upadacytynibem po 12 i 24 tygodniach;
- golimumabem po 12 i 24 tygodniach;
- infliksymabem po 12 tygodniach;
- tocilizumabem (SC) po 12 i 24 tygodniach;
- certolizumabem po 24 tygodniach;
- rytuksymabem po 24 tygodniach.

Odnotowano natomiast istotną statystycznie przewagę filgotynibu nad:

- tofacytynibem po 24 tygodniach;
- infliksymabem po 24 tygodniach;
- adalimumabem po 12 i 24 tygodniach.

Tocilizumab (IV) był istotnie statystycznie skuteczniejszy od filgotynibu w zakresie remisji choroby we kryteriów DAS28 po 12 i 24 tygodniach terapii.

W odniesieniu do remisji choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 i 24 tygodniach, filgotynib stosowany w dawce 200 mg był porównywalnie skuteczny do głównych komparatorów – tj. inhibitorów JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu) oraz adalimumabu i certolizumabu, natomiast istotnie statystycznie lepszy od adalimumabu (po 12 i 24 tygodniach) oraz etanerceptu po 12 tygodniach.

Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu csDMARDs i bDMARDs (populacja mieszane)

W populacji pacjentów z RZS (populacja mieszana) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w szansy na uzyskanie odpowiedzi ACR20 w porównaniu z tofacytynibem i adalimumabem.

W populacji pacjentów z RZS (po niepowodzeniu bDMARDs/TIM) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie szansy uzyskania remisji choroby wg DAS28 w porównaniu z:

- baricytynibem po 12 i 24 tygodniach;
- tofacytynibem po 12 tygodniach;
- rytuksymabem po 24 tygodniach.

Odnotowano natomiast istotnie statystycznie wyższą szansę na uzyskanie remisji wg DAS28, po 12 i 24 tyg. w wyniku zastosowania tocilizumabu (IV) w porównaniu z filgotynibem.

Filgotynib w monoterapii vs komparatory

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS i niewystarczającą odpowiedzią głównie na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 w porównaniu z upadacytynibem i tofacytynibem. Odnotowano natomiast istotnie statystycznie wyższą szansę na uzyskanie odpowiedzi ACR20 w wyniku stosowania filgotynibu w porównaniu z baricytynibem.

Filgotynib vs komparatory – populacja po niepowodzeniu bDMARDs

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50, ACR70 w porównaniu z tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem. Filgotynib stosowany w dawce 200 mg był porównywalnie skuteczny w odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 do głównych komparatorów – tj. inhibitorów JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu po 12 tygodniach i baricytynibu po 24 tygodniach) oraz golimumabu (po 12 i 24 tygodniach), rytuksymabu i tocilizumabu (po 24 tygodniach).

Filgotynib stosowany w dawce 200 mg był porównywalnie skuteczny w odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 do głównych komparatorów – tj. inhibitorów JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu) po 12 tygodniach i baricytynibu po 24 tygodniach).

Ocena długofalowej skuteczności filgotynibu w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowania MTX – badanie DARWIN 3

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 oraz z remisją (definiowaną jako obniżenie wyniku DAS28(CRP) $< 2,6$) był porównywalny w obu grupach leczonych filgotynibem, niezależnie od jednoczesnego stosowania lub nie MTX. Odpowiedzi na poziomie ACR20/50/70 oraz odsetek pacjentów z remisją, wzrosły od wartości wyjściowych do 96. tygodnia i po tym czasie pozostały stabilne. Wyniki analizy z zastosowaniem imputacji danych (NRI) wskazywały na podobny wzór zmian, z ogólnie niższymi odsetkami pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zmiana aktywności choroby wg DAS28 (CRP), jakości życia w aspekcie fizycznym oraz nasilenie zmęczenia, uległy poprawie w wyniku zastosowania filgotynibu i utrzymywały się na stałym poziomie przez cały czas trwania badania DARWIN 3. Uzyskane wyniki były porównywalne dla grupy leczonej filgotynibem w skojarzeniu z MTX jak i filgotynibem w monoterapii.

Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w bezpośrednim porównaniu do adalimumabu w populacji pacjentów z RZS z niezadowolającą odpowiedzią na MTX – badanie RCT

Badanie FINCH 1

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek TEAE (zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia);
- ciężkich TEAE;
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia;
- zgonu;
- zdarzeń o charakterze infekcyjnym;

w 0-24 jak i w 0-52 tygodniu terapii.

Bezpieczeństwo filgotynibu w porównaniu z głównymi komparatorami – porównania pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC)**Bezpieczeństwo filgotynibu w porównaniu z komparatorami – wyniki meta-analiz sieciowych****Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu MTX [csDMARDs]**

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z:

- tofacytynibem;
- baricytynibem;
- upadacytynibem;
- adalimumabem.

Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu csDMARDs i bDMARDs (populacja mieszane)

W populacji pacjentów z RZS (populacja mieszana) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z tofacytynibem i adalimumabem.

W populacji pacjentów z RZS (populacja mieszana, po niepowodzeniu jedynie csDMARDs lub csDMARDs i bDMARDs) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie ciężkich infekcji w porównaniu tofacytynibem i adalimumabem.

Stosowanie w mieszanej populacji pacjentów z RZS, filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie ryzyka utraty z badania w porównaniu tofacytynibem i adalimumabem.

Filgotynib w monoterapii vs komparatory

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią głównie na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem.

Filgotynib vs komparatory – populacja po niepowodzeniu bDMARDs

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 12 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu w dawce 4 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg;
- placebo.

Zastosowanie analizowanej interwencji zmniejszyło istotnie statystycznie ($p < 0,05$) prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z upadacytynibem w dawce 15 mg (model efektów stałych; w przypadku modelu efektów losowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy).

Ocena bezpieczeństwa filgotynibu w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowania MTX – badanie DARWIN 3

Opólny profil bezpieczeństwa filgotynibu był podobny w obu grupach, niezależnie od jednoczesnego stosowania lub nie MTX. Większość odnotowanych TEAE miało stopień nasilenia łagodny do umiarkowanego.

W czasie badania odnotowano łącznie 6 zgonów (po 3 w każdej grupie), z których 4 zostały zgłoszone jako związane z badanym lekiem (1 z powodu meningokokowego zapalenia opon mózgowych, 2 z powodu chłoniaka niezłazniczego i 1 z powodu zapalenia płuc). Pozostałe zgony były spowodowane 1 przypadkiem jednoczesnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, która wystąpiła > 30 dni po ostatniej dawce filgotynibu oraz 1 przypadku przerzutowego mięsaka gładkokomórkowego pochodzenia skórniego, który zdiagnozowano 15 dni po ostatniej dawce filgotynibu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej, w której porównano FIL vs refundowane komparatory.

W związku z wynikami AKL, w której nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego porównującego FIL z refundowanym komparatorem, w opinii Agencji zachodzą okoliczności **art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji**. Dla celów analizy przyjęto technikę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika oraz wspólną (NFZ + pacjent).

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy w wariacie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka z perspektywy NFZ inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla FIL względem aktualnie refundowanych technologii wynosi dla poszczególnych porównań:

- FIL vs ADA [redacted];
- FIL vs BAR [redacted];
- FIL vs CER [redacted];
- FIL vs ETA [redacted];
- FIL vs GOL [redacted];
- FIL vs INF [redacted];
- FIL vs RTX [redacted];

- FIL vs TOC [redacted]
- FIL vs TOF [redacted];
- FIL vs UPA [redacted];
- FIL vs leki w B.33 łącznie [redacted]

W związku z zachodzeniem okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji progowa urzędowa cena zbytu (UCZ) przy której koszt stosowania FIL względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do efektu (CUR) jest równe zero, po uwzględnieniu RSS, wynosi [redacted] zł, co jest kwotą [redacted] niż zaproponowana cena [redacted] / opak 30 tabl.

Na przedstawione w analizach wyniki w znacznym stopniu wpływają założenia [redacted]

Szereg założeń i ograniczeń przedstawionych w ramach opracowania obniża wiarygodność przedstawionych wyników.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy finansowanie produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib) u dorosłych pacjentów z RZS w ramach programu lekowego [redacted]

- [redacted]

W ramach analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy miało [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego znajdują się w rozdz. 8 niniejszego opracowania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje pozytywne: SMC 2021/2022, NICE 2021, G-Ba 2021, rekomendację pozytywną warunkową TLV 2021, rekomendację HAS 2021 zawierającą opinię pozytywną dla kobiet i negatywną dla mężczyzn.

W rekomendacji pozytywnej SMC 2021/2022 wskazano, że filgotynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z umiarkowaną postacią RZS, natomiast zawężone zastosowanie filgotynibu zarekomendowano u pacjentów z ciężkim RZS (wynik aktywności choroby DAS28 większy niż 5,1), którzy nie zareagowali na intensywną terapię DMARDs oraz u pacjentów z ciężką chorobą niedostatecznie kontrolowaną przez antagonistę TNF, u których rytuksymab nie jest wskazany.

W rekomendacji pozytywnej NICE 2021 i G-BA 2021 wskazano, że filgotynib w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem może być stosowany w leczeniu RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W rekomendacji pozytywnej warunkowej TLV 2021 rekomenduje się włączenie leku Jyseleca (filgotynib) we wskazaniu RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na jeden lub więcej leków DMARD do grupy leków, których stosowanie przynosi korzyści, ale z takim samym ograniczeniem jak pozostałe inhibitory JAK (tylko wtedy, kiedy leczenie inhibitorami TNF okaże się nieskuteczne lub nieodpowiednie).

W rekomendacji HAS 2021 w leczeniu RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wydano pozytywną opinię o zastosowaniu filgotynibu tylko u kobiet, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na jeden lub więcej DMARDs, natomiast negatywną opinię u mężczyzn wydano ze względu na spermatogenezę.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz nieuzupełnionych niezgodności stwierdzonych na etapie weryfikacji wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza ekonomiczna		
<p>W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia pozwalającego na odnalezienie nowych zestawów wag użyteczności. Przedstawiona strategia pozwala wyłącznie na odnalezienie publikacji zawierających dane łącznie dla skal HAQ, DAS 28 i EQ-5D (zasadne w przypadku mapowania takich funkcji) natomiast nie pozwala na odnalezienie pojedynczych doniesień (uniemożliwia to kwerenda #5). Przeprowadzone ad hoc wyszukiwanie z zastąpieniem operatora Booleana „AND” wyrażeniem „OR” oraz skojarzenie z ocenianym wskazaniem (RZS), utrzymując ograniczenie do lat 2020-2023, pozwala na odnalezienie ok. 1 600 rekordów (na dzień 30.06.2022 r.)</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla upadacynyibu (por. materiały do zlecenia AOTMiT nr 102/2020; https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6730-102-2020-zlc). Zakres aktualizacji obejmował wykorzystanie takich samych kwerend jak w przeglądzie oryginalnym. Zawężenie zakresu przeglądu wyłącznie do źródeł uwzględniających informacje na temat skal specyficznych dla analizowanej choroby (HAQ lub DAS 28) oraz danych dotyczących wag użyteczności, w tym również indeksów EQ-5D, wynikał z następujących aspektów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stany kliniczne w modelu zdefiniowano w oparciu o wartości HAQ lub DAS 28 co zgodne jest z zapisami programu lekowego B.33. oraz proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii; • przegląd systematyczny na którym opiera się analiza ekonomiczna został uprzednio zaakceptowany przez AOTMiT przy ocenie innego inhb bitora JAK w analizowanym wskazaniu (por. materiały do zlecenia AOTMiT nr 102/2020), co w opinii wnioskodawcy świadczyło o jego poprawności. <p>Przedstawione przez Agencję dodatkowe wpisy bibliograficzne w gruncie rzeczy nie stanowią dodatkowych, istotnych źródeł informacji, gdyż nie pozwalają określić wszystkich wag użyteczności niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania modelu.</p> <p>Mając powyższe na uwadze, odstąpiono od przeprowadzenia przeglądu systematycznego wag użyteczności w szerszym zakresie niż miało to miejsce w materiałach wnioskodawcy oraz materiałach do zlecenia AOTMiT nr 102/2020.</p> <p><u>Komentarz oceniający</u></p> <p>Nie przeprowadzono aktualizacji przeglądu użyteczności stanów zdrowia pozwalającego na odnalezienie nowych zestawów użyteczności stanów zdrowia, Przegląd pozwalał na wyszukanie funkcji mapujących.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- FINCH 1 Combe B, Kivitz A, Tanaka Y i wsp. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):848-858.
- Tanaka Y, Matsubara T, Atsumi T i wsp. Efficacy and safety of filgotin b in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate: Subpopulation analyses of 24-week data of a global phase 3 study (FINCH 1). *Mod Rheumatol.* 2021 Aug 13;roab030. doi: 10.1093/mr/roab030 <https://academic.oup.com/mr/article/32/1/59/6469667?login=true>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02889796>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000568-41/SK>
- Combe B.G., Tanaka Y., Buch M.H., Nash P., Burmester G.R., Kivitz A.J., Bartok B., i in. „Efficacy and Safety of Filgotinib in Patients with High Risk of Poor Prognosis Who Showed Inadequate Response to MTX: A Post Hoc Analysis of the FINCH 1 Study”. *Rheumatology and Therapy*, nr (Combe) Montpellier University, Montpellier, France (Tanaka) The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Buch) NIHR Manchester Biomedical Research Centre, University of Manchester, Manch (2022). <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00498-x>.
- Combe B., Tanaka Y., Buch M.H., Bur Mester G.R., Bar Tok B., Pechonkina A., Han L., i in. „Efficacy and safety of filgotinib in patients with inadequate response to methotrexate, with 4 or <4 poor prognostic factors: a post hoc analysis of the Finch 1 study”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 632. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.5051>.
- Tanaka Y, Matsubara T, Atsumi T, Amano K, Ishiguro N, Sugiyama E, Yamaoka K, i in. „Efficacy and safety of filgotinib in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate: Subpopulation analyses of 24-week data of a global phase 3 study (FINCH 1).” *Mod Rheumatol* 32, nr 2 (2022): 263–72. <https://doi.org/10.1093/mr/roab030>.
- FINCH 2 Genovese MC, Kalunian K, Gottenber JE i wsp. Effect of Filgotin b vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(4):315-325.
- Takeuchi T, Matsubara T, Atsumi T i wsp. Efficacy and safety of filgotinib in Japanese patients with refractory rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of a global phase 3 study (FINCH 2). *Mod Rheumatol.* 2021 Jan 18:1-16.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02873936>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000569-21/BE>
- Bingham 2022 Bingham CO, Wa ker D, Nash P i wsp. The impact of filgotinib on patient-reported outcomes and health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of Phase 3 studies. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):11.
- DARWIN 3 Kavanaugh A, Westhovens RR, Winthrop KL i wsp. Safety and Efficacy of Filgotinib: Up to 4-year Results From an Open-label Extension Study of Phase II Rheumatoid Arthritis Programs. *J Rheumatol.* 2021;48(8):1230-1238.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065700>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003655-11/BE>
- FINCH 4 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03025308>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003630-25/SK>
- Buch, M, T Takeuchi, V Rajendran, J-E Gottenberg, A Pechonkina, Y Tan, Q Gong, K Van Beneden, i R Caporali. „Clinical outcomes up to week 48 of ongoing filgotinib rheumatoid arthritis long-term extension trial of biologic disease modifying antirheumatic drugs inadequate responders initially on filgotinib or placebo in a phase 3 trial” 61, nr Suppl 1 (2022): i113-i114. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac133.198>.
- Tanaka Y., Matsubara T., Atsumi T., Amano K., Ishiguro N., Sugiyama E., Yamaoka K., i in. „Safety and Efficacy of Filgotin b for Japanese Patients with RA and Inadequate Response to MTX: FINCH 1 52-Week Results and FINCH 4 48-Week Results”. *Modern rheumatology*, nr (Tanaka) First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Matsubara) Department of Orthopedics, Matsubara Mayflower Hospital, Hyogo, Japan (Atsumi) Department of Rheumatology, (2022). <https://doi.org/10.1093/mr/roac084>.
- Combe B., Tanaka Y., Emery P., Pechonkina A., Kuo A., Gong Q., Van Beneden K., Rajendran V., i Schulze-Koops H. „Clinical outcomes up to week (W) 48 in the ongoing filgotinib (FIL) long-term extension (LTE) trial of rheumatoid arthritis (RA) patients (PTS) with inadequate response (IR) to methotrexate (MTX) initially treated with fil or adalimumab (ADA) during the phase 3 parent study (PS)”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 615–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1641>.
- Gottenberg J.E., Burmester G.R., Van Beneden K., Watson C., Seghers I., Rajendran V., Dagna L., i Buch M.H. „Safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis: analysis of lymphocytes in the long-term extension Finch 4 study”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 512–13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.888>.

Gharaibeh 2020 Gharaibeh M, Smith N, Jeyakumar S i wsp. Matching adjusted indirect comparison of filgotinib vs. tofacitinib in moderate-to-severe active rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020 79:SUPPL 1 (1009-1010).

Ishiguro 2022 Ishiguro N., Tanaka Y., Matsubara T., Atsumi T., Amano K., Sugiyama E., Yamaoka K., i in. „Integrated Safety Analysis of Filgotinib Treatment for Rheumatoid Arthritis in Patients from Japan Over a Median of 1.5 Years”. *Modern rheumatology*, nr (Ishiguro) Aichi Development Disability Center, Kasugai, Japan (Tanaka) University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Matsubara) Matsubara Mayflower Hospital, Japan (Atsumi) Hokkaido University, Sapporo, Japan (Amano) Saitama Medical (2022). <https://doi.org/10.1093/mr/roac020>.

NCT04985435 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04985435?term=filgotinib&cond=Rheumatoid+Arthritis&draw=2&rank=10>

NCT03926195 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03926195?term=filgotinib&cond=Rheumatoid+Arthritis&draw=3&rank=12>
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003933-14/LV>

NCT04871919 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04871919?term=filgotinib&cond=Rheumatoid+Arthritis&draw=2&rank=1>

NCT05119452 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05119452?term=filgotinib&cond=Rheumatoid+Arthritis&draw=3&rank=17>

NCT05090410 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05090410>

Winthrop 2022a Winthrop K., Tanaka Y., Takeuchi T., Kivitz A., Genovese M.C., Pechonkina A., Matzkies F., i in. „Integrated safety analysis update for filgotinib (FIL) in patients (PTS) with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) receiving treatment over a median of 2.2 years (Y)”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 354–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1631>.

Winthrop 2022b Winthrop, KL, Y Tanaka, T Takeuchi, A Kivitz, F Matzkies, MC Genovese, D Jiang, i in. „Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years” 81, nr 2 (2022): 184-192. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221051>. -

Badania wtórne

Alves 2021 Alves C, Penedones A, Mendes D i wsp. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Rheumatol* 2021 Apr 24. doi: 10.1097/RHU.0000000000001749.

Alves 2022 Alves C., Penedones A., Mendes D., i Marques F.B. „Risk of Cardiovascular and Venous Thromboembolic Events Associated with Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis”. *Journal of Clinical Rheumatology* 28, nr 2 (2022): 69–76. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001804>. [suplement: https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2022/03000/Risk_of_Cardiovascular_and_Venous_Thromboembolic.3.aspx?casa_token=otLDkR1QaPgAAAAA:aweMpvuARwDwHHAC9f3K2YcDmCgp796BzYbGvuqECCmY--e5JYrpPFXUy9GFhP5ddh98IG0Wpj6liRqe-nqYFU]

Best 2021 Best JH, Kuang Y, Jiang Y i wsp. Comparative Efficacy (DAS28 Remission) of Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):693-710.

Cantini 2020 Cantini F, Blandizzi C, Niccoli L i wsp. Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(7):861-872.

Evangelatos 2020 Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2020;1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7309385/pdf/10.1177_1759720X20930116.pdf

Gordon 2019 Gordon J, Sadler S, Butler K i wsp. The comparative safety of filgotin b versus alternative treatments for rheumatoid arthritis (2019 update). *Network Meta-Analysis Results*. Version 1.0. 2019. [dane poufne, dostarczone przez Zamawiajacego]

Gordon 2020 Gordon J, Beresford-Hulme L, Sadler S i wsp. The comparison of the effectiveness of filgotin b versus alternative treatments for rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to methotrexate. *Network Meta-Analysis Results (DAS update)*. Version 4.0. 14 July 2020. [dane poufne, dostarczone przez Zamawiajacego]

Gordon 2020 Gordon J, Beresford-Hulme L, Butler K i wsp. The comparison of the effectiveness of filgotinib versus alternative treatments for rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to bDMARDs. *Network Meta-Analysis Results*. Version 5.0. 3 August 2020. [dane poufne, dostarczone przez Zamawiajacego]

Jegatheeswaran 2019 Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy*. 2019;11(8):737-754.

Kerschbaumer 2020 Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P i wsp. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD Open* (2020), 6(3), e001374. doi:10.1136/rmdopen-2020-001374

Kerschbaumer 2020 Kerschbaumer A, Sepriano A, Smole JS i wsp. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):744-759.

Lee 2020 Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotin b and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(4):674-681.

Lee 2020 Lee YH, Song GG. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and filgotinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2020;79(6):590-603.

Lee 2020 Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitin b, baricitinib, upadacitin b, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2020;79(8):785-796.

Lee 2021 Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitin b, upadacitinib, and filgotinib in active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Z Rheumatol.* 2021;80(4):379-392. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00393-020-00796-1#Bib1>

Nash 2021 Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T i wsp. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):71-87.

NICE 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta676/evidence/committee-papers-pdf-9016510429>

Olivera 2020 Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S i wsp. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554-1573.e12.

Rocha 2021 Rocha CM, Alves AM, Bettanin BF i wsp. Current jakin bs for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Inflammopharmacology,* (2021), 29(3), 595–615.

Solipuram 2021 Solipuram V, Mohan A, Patel R i wsp. Effect of janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Auto Immun Highlights.* 2021;12(1):8.

Song 2020 Song GG, Lee YH. Comparative efficacy and safety of 100 mg and 200 mg filgotin b administered to patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020;58(6):293-298.

Rekomendacje kliniczne

ACR 2021 ACR. Fraenkel L, Bathon JM, England BR i wsp. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2021; 73(7): 924–993. Strona: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/2021-ACR-Guideline-for-Treatment-Rheumatoid-Arthritis-Early-View.pdf> (dostęp 29.11.2022)

EULAR 2022 EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. strona: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2022/11/10/ard-2022-223356.full.pdf> (dostęp 29.11.2022)

NICE 2020 NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE guideline [NG100] Published: 11 July 2018 Last updated: 12 October 2020. Strona: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/chapter/Recommendations#initial-pharmacological-management> (dostęp 29.11.2022)

PTR 2022 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. poszerzenia dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych od 1 lipca 2022 r. Strona: <https://www.reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-dot-poszerzenia-dostepu-do-innowacyjnych-terapii-w-chorobach-reumatycznych-od-1-lipca-2022-r> (dostęp 29.11.2022)

Rekomendacje finansowe

G-Ba 2021 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis), Vom 15. April 2021, strona: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4787/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590_BAnz.pdf (dostęp 28.11.2022)

HAS 2021 HAS - Medical and Economic Evaluation and Public Health Division. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 10 MARCH 2021. Filgotinib JYSELECA 100 and 200 mg film-coated tablets. First assessment. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/jyseleca_100321_summary_ct18829_def.pdf (dostęp 28.11.2022)

NICE 2021 Filgotinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance [TA676] Published: 24 February 2021. Strona: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta676/chapter/1-Recommendations> (dostęp 28.11.2022)

SMC 2021 The Scottish Medicines Consortium SMC2365: Filgotinib 100mg and 200mg film-coated tablets (Jyseleca), 6 August 2021, strona: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6244/filgotin_b-jyseleca-final-august-2021-for-website.pdf (dostęp 28.11.2022)

SMC 2022 The Scottish Medicines Consortium SMC2365: Filgotinib 100mg and 200mg film-coated tablets (Jyseleca), 9 September 2022, strona: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7138/filgotinib-jyseleca-resub-final-sept-2022-for-website.pdf> (dostęp 28.11.2022)

TLV 2021 Strona: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-03-26-jyseleca-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html> (dostęp 28.11.2022)

Pozostałe publikacje

AWA Olumiant (baricytynib) nr OT.4231.9.2021	Wniosek o objęcie refundacją leku Olumiant (baricytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)” Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.9.2021
AWA Rinvoq (OT.4331.20.2020)	Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.20.2020
Caporali 2022	Caporali R, Aletaha D, Sanmartí R, et al POS0682 LONG-TERM EFFICACY OF BARICITINIB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH INADEQUATE RESPONSE TO bDMARDs: RESULTS FROM RA-BEYOND FOLLOWING 6.9 YEARS OF TREATMENT <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:617-618.
ChPL Jyseleca	Charakterystyka Produktu Leczniczego strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 25.11.2022 r.)
EPAR Jyseleca	EPAR Jyseleca, strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/jyseleca-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (dostęp: 28.11.2022 r.)
Genovese 2013	Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gómez-Reino J, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. <i>The Journal of Rheumatology</i> . 2013;40(6):768–80.
Jørgensen 2017	Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, Englund M, Turkiewicz A, Christensen R, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the South Swedish SSATG registry. <i>PLOS ONE</i> . 2017;12(2).
Křístková 2017	Křístková Z. Léčba revmatoidní artritidy preparáty biologické léčby v České republice. 2017 Dostęp: https://attra.registry.cz/res/file/attra/analzy/attra-ra-20170101.pdf .
Lareb	https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L04AA45&drug=JYSELECA+%28FILGOTINIB%29
Obwieszczenie MZ	Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2022, poz.111)
Pappas 2017	Pappas DA, Kremer JM, Griffith J, Reed G, Salim B, Karki C, et al. Long-term effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: An observational analysis from the CORRONA rheumatoid arthritis registry. <i>Rheumatology and Therapy</i> . 2017;4(2):375–89.
Plan zarządzania ryzykiem	https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jyseleca-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ – https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms
Tłustochowicz 2018	Tłustochowicz M, Śliwczyński AM, Brzozowska M, et al. Sequentiality of treatment in the rheumatoid arthritis drug programme in the years 2009-2014. <i>Arch Med Sci</i> . 2018;14(3):569-571. doi:10.5114/aoms.2016.58924
Uchwała NFZ Nr 3/2022/IV	Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl .
Winthrop 2021	Winthrop KL, Tanaka Y, Takeuchi T i wsp. Integrated safety analysis of filgotin b in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2021 Nov 5:annrheumdis-2021-221051. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221051.
Witkowska 2021	Witkowska M, Witkowska S, Klimczak M, Frydecka A, Witkowski M, Smolewski P. Quality of life patients treated with rituximab intravenous versus subcutaneous in B-cell lymphomas: Results from Outpatient Hematooncology Clinic in Lodz. <i>OncoReview</i> . 2021;

14. Załączniki

Zał. 1. Uzgodniony projekt programu lekowego

Tabela 77. Załącznik B.33 Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOWORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynbem albo baricytynibem albo upadacytynibem a bo filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS oraz do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem choroby Still'a u dorosłych (AOSD), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była stosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR oraz u pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS):</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo - wartość DAS – większa niż 3,7 albo - wartość SDAI – większa niż 26 albo <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI,</p> <p>tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) albo - z RZS z wtórną amyloidozą albo - z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, z zastrzeżeniem, że do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD). <p>3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib i anakinrą należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p> <p>2) Zmiana postaci doustnej tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</p> <p>3) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib filgotynib i anakinrą mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do programu</p> <p>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>3) obecność antygenu HBs;</p> <p>4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</p> <p>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>7) EKG z opisem;</p> <p>8) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów;</p> <p>9) płytki krwi (PLT);</p> <p>10) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>11) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>12) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>13) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>14) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</p> <p>15) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>16) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</p> <p>17) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytynibem lub upadacytynbem lub filgotynibem.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą – po 3 miesiącach (±1 miesiąc) i 6</p>

<p>dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytinbem lub upadacytinbem lub filgotynibem lub anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można unikać stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tofacytynibem lub baricytinbem lub upadacytinbem lub filgotynibem lub anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). 		<p>miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytinbem lub tofacytynibem lub upadacytinbem lub filgotynibem lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) AspAT i AlAT; 7) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytinbem lub tofacytynibem lub upadacytinbem lub filgotynibem <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii z uwzględnieniem objawów układowych u pacjentów z AOSD. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p> <p>2.2. Monitorowanie terapii rytuksymabem – po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku odczynnego należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi; 2) odczyn Biernackiego (OB); 3) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 4) stężenie kreatyniny w surowicy; 5) AspAT i AlAT; 6) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia. <p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od każdego ponownego podania leku.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych
---	--	---

<p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynbem lub baricytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) Do terapii tofacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub baricytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tofacytynbem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>7) Do terapii baricytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynbem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii baricytynbem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>8) Do terapii upadacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części</p>		<p>do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	--

<p>dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynibem lub baricytynibem lub anakinrą, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii upadacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>9) Do terapii filgotynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynibem lub baricytynibem lub upadacytynibem lub anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii filgotynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>10) Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD), poddani leczeniu co najmniej:</p> <p>a) dwoma inhibitorami TNF alfa oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem oraz upadacytynibem oraz filgotynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane. <p>11) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dziewięciu leków, w tym pięciu leków biologicznych i baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu, filgotynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>12) W ramach programu lekowego u pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) nie jest możliwe</p>		
--	--	--

<p>zastosowanie więcej niż dziesięciu leków, w tym siedmiu leków biologicznych, baricytyn bu, tofacytynibu, upadacytynibu i filgotynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>13) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>14) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>15) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego lub tofacytynibem lub baricytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną .</p> <p>16) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>3. Czas leczenia w programie</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) Nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu a bo upadacytynibu albo filgotynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 $\leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$, albo SDAI ≤ 26 lub nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa a bo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu a bo upadacytynibu albo filgotynibu albo anakinry znacznego zmniejszenia objawów układowych.</p> <p>2) Nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytyn bu albo baricytyn bu albo upadacytynibu albo filgotynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe . Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$, albo SDAI ≤ 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 $\leq 2,6$ albo DAS $\leq 1,6$, a bo SDAI $\leq 3,3$ lub nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa a bo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu a bo upadacytynibu albo filgotynibu albo anakinry ustąpienia objawów układowych.</p> <p>3) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrezenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe.</p> <p>4) Wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.</p>		
---	--	--

<p>5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.</p> <p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu lub upadacytynibu lub filgotynibu zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu lub upadacytynibu lub filgotynibu, nastąpił wzrost wartości:</p> <p>a) DAS 28 powyżej 3,2 albo b) DAS powyżej 2,4 albo c) SDAI powyżej 11.</p> <p>3) Pacjent z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych.</p> <p>4) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby lub ustąpienie objawów układowych.</p> <p>5) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW		
Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy