



Rekomendacja nr 51/2024

z dnia 4 czerwca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacytynib)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w programie lekowym B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” **pod warunkiem** obniżenia ceny do aktualnie refundowanego leku o najkorzystniejszym stosunku ceny do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności rozszerzenia dostępności tofacytynibu w programie B.33 o populację pacjentów z postacią wielostawową, nielicznostawową rozszerzającą się oraz utrwaloną młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów, w wieku 2-18 lat. Oceniane populacje są aktualnie zaopatrzone w leczenie za wyjątkiem pacjentów w wieku między 2. a 6. rokiem życia z MŁZS.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (TOF) opiera się na jednym porównaniu bezpośrednim z placebo w trwającym badaniu JIA-1 oraz porównaniu pośrednim względem pozostałych technologii – adalimumab, tocyliczumab, etanercept i sekukinumab. Wykazano, że zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie względem placebo jednak nie wykazano żadnych istotnych różnic w porównaniu do innych leków biologicznych.

Analiza minimalizacji kosztów w dwuletnim horyzoncie czasowym wykazała, że tofacytynib pomimo uwzględniania RSS oraz przyjęcia założenia o tożsamym efekcie terapeutycznym (porównanie pośrednie sugeruje pewne różnice efektu) jest droższą opcją terapeutyczną.

Odnalezione rekomendacje wskazują na brak dodatkowych korzyści ze stosowania tofacytynibu oraz na cenę, która nie powinna być wyższa niż koszt stosowania technologii opcjonalnych. Niektóre stanowiska uwzględniały zawężenie populacji do pacjentów po nieskuteczności lub z przeciwwskazaniami do zastosowania iTNF, czyli jako opcja drugiej linii leczenia biologicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Xeljanz (tofacetynyb), tabl. powl., 5 mg, 56, tabl., GTIN: 05907636977100, CZN [redacted];
- Xeljanz (tofacetynyb), r-r doustny, 1 mg/ml, 250, ml, GTIN: 05415062388723, CZN [redacted],

w programie lekowym B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej.

Przedmiotem jest udostępnienie tofacetynybu dla pacjentów z postacią wielostawową, nielicznostawową rozszerzającą się oraz utrwaloną młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w wieku 2-18 lat na tożsamych zasadach co aktualnie dostępne adalimumab i tocyliczumab. Dostępny w tych populacjach etanercept finansowany jest od 4. roku życia. Wniosek obejmuje również uwzględnienie tofacetynybu z leczeniu młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (MŁZS) również w wieku 2-18 lat, refundowany w programie lekowym sekukinumab dostępny jest od 6. r.ż.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to heterogenna grupa przewlekłych zapaleń stawów o niewyjaśnionej etiologii występujących u dzieci. Jest ona zróżnicowana pod kątem patogenez, obrazu klinicznego, odpowiedzi na leczenie i rokowania. Na rozwój MIZS mogą wpływać czynniki genetyczne (geny układu HLA [ang. human leukocyte antigen] i nie HLA), czynniki środowiskowe (urazy, zakażenia) czy też zmiany w układzie immunologicznym (zarówno odporności wrodzonej jak i nabytej).

Na podstawie analizy danych z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że roczna chorobowość w latach 2014-2022 pozostała na stabilnym poziomie, wynosząc około 8,5 tys. (zakres między 7,6 tys. w 2020 roku a 8,9 tys. w 2016 roku).

W latach 2014-2020 funkcjonowały dwa programy lekowe związane z leczeniem reumatoidalnego i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, od 2014 roku zostały ujednoczone w programie B.33. Obserwowany był znaczący wzrost liczby pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia leczonych w tych programach (378 pacjentów w 2014 r.; 1 143 pacjentów w 2022 r.). Koszty leczenia przedmiotowych typów zapalenia stawów w programach lekowych w analogicznym okresie obserwacji spadły znacząco z ok. 30 tys. rocznie do 8 tys.

Od 2019 roku do końca pierwszej połowy 2023 roku tofacetynyb był finansowany w trzech programach lekowych (B.33¹, B.35², B.55³), skorzystało z niego 1,2 tys. pacjentów (66% w PL B.33) za łączną kwotę ok. 39 mln zł.

¹ Program Lekowy B.33 leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)

² Program Lekowy B.35 leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)

³ Program Lekowy B.55 leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano:

- adalimumab i tocylicumab w populacji z MIZS w wieku od 2. r.ż.,
- etanercept w populacji MIZS od 4. r.ż.,
- sekukinumab w populacji z MŁZS od 6. r.ż.,
- metotreksat, sulfasalazyna, chlorochina oraz cyklosporyna A w populacji z MŁZS od 2. r.ż.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Xeljanz jest produktem leczniczym zawierającym tofacytynib.

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xeljanz jest wskazany m.in. w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD. W związku z czym, wnioskowane wskazanie jest szersze i wykracza poza zakres rejestracji w zakresie MIZS o postaci nielicznostawowej przetrwałej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie dla wnioskowanej technologii o akronimie JIA-1, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie porównujące tofacytynib (TOF) z PLC. Liczba pacjentów: TOF: 72; PLC: 70. Włączono również cztery badania randomizowane dla komparatorów również porównujące technologie z placebo, celem przeprowadzenia porównania pośredniego.

Mediana wieku: TOF 13,0 lat (rozstęp ćwiartkowy [IQR]: 9,0; 15,0), PLC 13,0 lat (IQR: 9,0; 15,0), odsetek mężczyzn ~25%. Rasa biała ~87% pacjentów; ogólna ocena aktywności choroby według lekarza przeprowadzona na skali VAS 0-10, gdzie wyższa wartość oznaczała większą aktywność choroby wyniosła (mediana) 6,0 (IQR: 4,5; 7,5) punktów w obu analizowanych grupach. Większość pacjentów w ramach wcześniejszego leczenia otrzymywała konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby TOF: 91% oraz 94% chorych z grupy PBO. Z kolei, biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby były stosowane u 35% pacjentów otrzymujących TOF oraz 32% chorych otrzymujących PBO.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Dla wszystkich ocenianych w badaniu JIA-1 domena ryzyka uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Ze względu na treść oceny skuteczności leczenia określonej przez funkcjonujący program lekowy pod uwagę wzięto wyniki odpowiedzi w skali ACR 30 oraz ACR 50, które stanowią kryteria oceny skuteczności leczenia odpowiednio po 3 oraz 12 miesiącach. W badaniu JIA-I punkty końcowe oparto na ocenie aktywności choroby wg kryteriów ACR, wykorzystując zestaw 6 ocenianych parametrów:

- ocena ogólnej aktywności choroby według lekarza,
- ocena ogólnego dobrostanu chorego w jego własnej ocenie (lub w ocenie opiekuna),
- liczba stawów z aktywną chorobą,
- liczba stawów z ograniczeniem ruchomości,
- wynik skali CHAQ-DI, mierzącej upośledzenie funkcjonowania pacjenta,
- wskaźnik szybkości sedymentacji czerwonych krwinek (OB).

Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryterium ACR 30 lub 50 rozumiana jest jako poprawa o przynajmniej 30% lub 50% w stosunku do wartości wyjściowej przynajmniej 3 z 6 ww. parametrów, przy czym nie więcej niż 1 z pozostałych parametrów mógł ulec pogorszeniu o 30% lub więcej.

Skuteczność

Badanie pierwotne JIA-1

Ogółem, odpowiedź na leczenie na końcu fazy z randomizacją (44 tydzień), rozumianą jako prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR 30, ACR 50 było istotnie statystycznie wyższe w grupie chorych otrzymujących TOF. Odpowiedź ACR 30 uzyskało 70,8% chorych leczonych tym lekiem, w porównaniu do 47,1% chorych w grupie PLC: RB = 1,50 (95% CI: 1,13; 2,01), $p = 0,0058$, NNT = 5 (95% CI: 3; 13). Z kolei odpowiedź ACR 50 uzyskało odpowiednio 66,7% oraz 47,1%, RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), $p = 0,0222$, NNT = 6 (95% CI: 3; 29).

ACR 30

Porównanie pośrednie z adalimumabem, etanerceptem, tocylicumabem oraz sekukinumabem nie wykazało istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami. W zakresie kierunku siły efektu porównania wskazują na mniejszy efekt kliniczny zastosowania tofacytynibu względem adalimumabu 0,88 (95% CI: 0,55; 1,42) oraz etanerceptu 0,65 (95% CI: 0,35; 1,22), jak również wyższy efekt kliniczny w porównaniu z tocylicumabem 1,10 (95% CI: 0,76; 1,59) i sekukinumabem 1,09 (95% CI: 0,74; 1,61).

ACR 50

W odniesieniu do odpowiedzi ACR 50 również nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. W zakresie kierunku siły efektu porównania wskazują analogicznie na mniejszy efekt kliniczny względem adalimumabu 0,85 (95% CI: 0,52; 1,38) oraz etanerceptu 0,45 (95% CI: 0,20; 1,01), jak również wyższy efekt kliniczny w porównaniu z sekukinumabem 1,12 (95% CI: 0,73; 1,71).

Bezpieczeństwo

Porównanie TOF z placebo wskazało na brak istotnych statystycznie różnic, przynajmniej jedno AE odnotowano u 77,3% chorych otrzymujących TOF oraz u 74,1% chorych otrzymujących PLC: RR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,23), $p = 0,6291$.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi technologiami w porównaniu pośrednim. Niemniej w zakresie ogólnego ryzyka AE tofacytynib charakteryzuje się mniej korzystnym profilem jedynie względem tocylicumabu RR = 1,09 (95% CI: 0,85; 1,41). Pozostałe porównania wskazują na bardziej korzystny profil bezpieczeństwa względem adalimumabu 0,91 (95% CI: 0,67; 1,23), sekukinumabu 0,87 (95% CI: 0,67; 1,13) i etanerceptu 0,63 (95% CI: 0,38; 1,04).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Xeljanz

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi przy stosowaniu Xeljanz (występujących nawet u 1 na 10 pacjentów) są: ból głowy, zakażenia oraz stany zapalne nosa i gardła, biegunka, nudności oraz nadciśnienie tętnicze. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to zapalenie płuc, lipodystrofia (zapalenie tkanki tłuszczowej), półpasiec, zakażenia układu moczowego, zapalenie uchyłków, zapalenie wyrostka robaczkowego oraz infekcje oportunistyczne, które mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami układu odporności. Nie wolno stosować produktu Xeljanz u pacjentów z aktywną gruźlicą, ciężkimi zakażeniami lub infekcjami oportunistycznymi, a także u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

URPL

W komunikacie z dnia 24.03.2023 r. dotyczącym wstępnych wyników badania klinicznego w zakresie zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego jak i nowotworów złośliwych podczas stosowania tofacytynibu, wskazano, iż dane z ukończonego badania klinicznego sugerują zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz nowotworów złośliwych w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa.

Obecnie EMA prowadzi dalszą ocenę danych z badania A3921133 i ich potencjalny wpływ na Charakterystykę produktu leczniczego Xeljanz.

Ograniczenia

Przeprowadzona analiza ma szereg poważnych ograniczeń w zakresie braku jednorodności danych klinicznych i metodologicznych (heterogeniczność). Ponadto wskazuje się na brak przedstawienia wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa i pacjentów z przetrwałą nielicznostawową postacią MIZS.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy dla leku Xeljanz, będzie nie wyższa niż: [] za opakowanie zawierające 5 mg zawierające 56 tab. oraz [] za opakowanie 1 mg/ml zawierające 240 ml.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG

lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Tofacytynib porównano z substancjami czynnymi finansowanymi w istniejącym programie lekowym B.33.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, badania diagnostyczne, monitorowanie, leczenie towarzyszące oraz leczenie zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy podstawowej

Analiza wykazała, że dwuletni koszt leczenia pacjentów z wykorzystaniem tofacytynibu, uwzględniając przedłożoną propozycję RSS wyniesie około [redacted] (rocznie ok. [redacted]).

Dla porównania można wskazać, że aktualny średni roczny koszt leczenia tofacytynibem w PL B.33 (we wskazaniu związanym z reumatoidalnym zapaleniem stawów) wynosi 33 tys. zł – wyłączny koszt substancji czynnej [na próbie 803 pacjentów leczonych średnio 453 dni].

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie tofacytynibu w miejsce wszystkich komparatorów jest [redacted], koszt inkrementalny wyniósł w wariancie z RSS:

- [redacted] w porównaniu z adalimumabem,
- [redacted] w porównaniu z etanerceptem,
- [redacted] w porównaniu z sekukinumabem,
- [redacted] w porównaniu z tocylizumabem.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od -44,4% do +36,6%.

Ograniczenia

Aktualnie w populacji pacjentów w wieku 2-5 lat z MŁZS brak jest refundowanego leczenia biologicznego, adekwatny komparator stanowiłoby BSC. Natomiast, biorąc pod uwagę wyniki kliniczne dla populacji w wieku od 2 r.ż. z MIZS, odpowiednią techniką byłaby najprawdopodobniej analiza użyteczności kosztów. Zwraca się również uwagę na niepewności związane z określeniem masy ciała i wysokości pacjentów w populacji ocenianej oraz polityką cenową podmiotów odpowiedzialnych za komparatory (obserwowane wzrosty).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu Xeljanz, przy której koszt jego stosowania nie byłby wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych

do kosztów ich uzyskania tj. adalimumabu wynosi [redacted] dla prezentacji dostępnej w tabletkach oraz [redacted] dla prezentacji w roztworze.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z ujętymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w I roku,
- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] zł w I roku,
- [redacted] zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości stanowią wyniki scenariuszy minimalnego i maksymalnego.

Obliczenia Agencji

W przypadku uwzględnienia alternatywnych scenariuszy biorących pod uwagę wszystkie formy nMIZS i wMIZS wydatki inkrementalne wzrosną o:

- [redacted] zł w I roku refundacji,
- [redacted] zł w II roku refundacji w wariantcie z RSS.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że wnioskodawca, pominał w swoich oszacowaniach populację pacjentów z formą przetrwałą nMIZS, która jest uwzględniona w nowym programie lekowym. Udziały w rynku zostały określone na podstawie niejednoznacznych opinii ekspertów. Nie zweryfikowano jaki jest faktyczny potencjał populacji docelowej, możliwej do leczenia tofacytynibem.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wpływ na budżet, wykazaną znaczącą niepewność w zakresie skuteczności klinicznej (niedojrzałość danych), zaproponowane rozwiązanie należy uznać za niewystarczające. Ze względu na oszacowanie wpływu na budżet, proponuje się także dodatkowy mechanizm zabezpieczający maksymalny poziom wydatków na rzecz tofacytynibu w leczeniu chorób zapalnych.

Uwagi do programu lekowego

Brzmienie kryterium dotyczącego wyłączenia z leczenia *istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta* ocenia się jako nieprecyzyjne. Proponuje się, aby ocena jakości życia pacjenta była mierzona i raportowana, podobnie jak pozostałe parametry oceny skuteczności, w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), poprzez zastosowanie kwestionariusza EuroQol EQ-5D-5L. W związku z czym doprecyzowanie zapisu byłoby zasadne.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował [REDAKTOWANE]. Oszacowane oszczędności w wysokości [REDAKTOWANE] zł w ciągu dwóch lat mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- American College of Rheumatology (ACR 2019 i 2021);
- German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR 2022);
- Międzynarodowy Konsensus 2023.

Żadne wytyczne nie odnoszą się do tofacytynibu jako opcji w leczeniu MIZS oraz MŁZS.

W przypadku MIZS rekomenduje się podanie w I linii terapii MTX w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem biologicznym (ADA, ABA, TOC, ETA, INF, GOL) w szczególnych sytuacjach klinicznych, w II linii MTX ± lek biologiczny (ADA, ETA, GOL, TOC oraz w ACR 2019 ABA i INF). W kolejnych liniach terapii możliwe jest stosowanie MTX ± inny bLMPCh (ABA, ADA, ETA, GOL, INF i TOC). U chorych z MŁZS zaleca się stosowanie w I linii terapii MTX, w II MTX ± lek biologiczny (ADA, ETA, GOL), w kolejnych liniach leczenie celowane.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowo (NICE 2021, PBAC 2023), 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023) oraz jedną rekomendację negatywną (G-BA 2022). W niemieckiej ocenie G-BA z 2022 r. wskazano na brak dodatkowej korzyści względem komparatorów.

Jako warunki wskazywano przeciwwskazania lub brak odpowiedzi na leczenie iTNF oraz obniżenie ceny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Xeljanz w zależności od prezentacji jest finansowany w ocenianym wskazaniu w [REDAKTOWANE] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.02.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2355.2023.11.RBO, PLR.4500.2356.2023.10.RBO) w sprawie oceny leku:

- Xeljanz (tofacitinib), tabletki powlekane, 5 mg, 56, tabl., GTIN: 05907636977100;
- Xeljanz (tofacitinib), roztwór doustny, 1 mg/ml, 250, ml, GTIN: 05415062388723,

w ramach programu lekowego B.33: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku leku Xeljanz (tofacitinib) w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”
2. Raport nr OT.423.1.12.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacitinib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 24 maja 2024 r.