



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 48/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku  
w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinib) we wskazaniu  
„Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia  
stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów  
(ICD-10: M05, M06, M08)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:*

- *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 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zmiany instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby koszt leczenia nie był wyższy od kosztu stosowania najtańszej porównywanej terapii (ADA, ETA, TOC oraz SEK).*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Decyzja dotyczy objęcia refundacją leku Xeljanz (tofacitinib) w ramach nowego programu lekowego B.33, w ramach którego miałyby być dostępny dla pacjentów w wieku 2 lat i więcej z (we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego): wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), albo nielicznostawową postacią MIZS, rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy, albo młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.*

*Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w zakresie MIZS o postaci wielostawową i nielicznostawową rozszerzającą się oraz młodzieńczym zapaleniem stawów, natomiast nie jest zgodne w zakresie MIZS o postaci nielicznostawowej przetrwałej. Rozszerzenie wskazania o wskazanie pozarejestracyjne (off-label) zostało zaproponowane na etapie tworzenia programu lekowego przez MZ.*

Produkt leczniczy Xeljanz podlegał ocenie Agencji 4-krotnie, z czego raz w 2018 r. w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, uzyskując pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP nr 59/2018) oraz pozytywną warunkowo rekomendację Prezesa Agencji (RPA nr 58/2018). Lek nie był oceniany we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów.

**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. Rozpoznanie MIZS wymaga wystąpienia objawów zapalenia stawów przez min. 6 tygodni o nieznanym podłożu u pacjenta poniżej 16 r.ż. Choroba przeważnie nie ustępuje po osiągnięciu wieku dorosłego. Obserwuje się okresy remisji i zaostrzeń, w trakcie których może nastąpić niszczenie stawów, zahamowania wzrostu i ankilozy (zrastanie powierzchni stawowych). MIZS może zająć inne miejsca np. zapalenie błony naczyniowej oka czy też przyjąć postać uogólnioną.

Alternatywne technologie medyczne dla wnioskowanego leku Xeljanz (tofacytynib) to:

dla wskazania MIZS – adalimumab (ADA), tocilizumab (TOC), etanercept (ETA);

dla wskazania mŁZS – sekukinumab (SEK).

#### Dowody naukowe

Pochodzą z przeglądu systematycznego, do którego włączono 5 badań pierwotnych z randomizacją:

JIA 1 (publikacja Ruperto 2021), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu względem placebo u pacjentów pediatrycznych (w wieku 2-17 lat) z MIZS, mŁZS oraz zapaleniem przyczepów ścięgniętych;

DE038, porównujące adalimumab z placebo (publikacja Lovell 2008) u pacjentów w wieku 4-17 lat z wielostawową postacią MIZS;

Lovell 2000 porównujące etanercept z placebo (publikacja Lovell 2000) u pacjentów w wieku 4-17 lat z wielostawową postacią MIZS;

JUNIPERA (publikacja Brunner 2023) porównujące sekukinumab z placebo u pacjentów w wieku 2-17 lat z zapaleniem przyczepów ścięgniętych lub mŁZS;

CHERISH (publikacja Brunner 2015), w którym porównano tocilizumab z placebo u pacjentów w wieku 2-17 lat z wielostawową postacią MIZS lub nielicznostawową rozszerzającą się.

Dodatkowo analizowano przegląd systematyczny z metaanalizą Golhen 2022, który oceniał skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych oraz inhibitorów

kinaz janusowych (w tym tofacytynibu) u pacjentów z MIZS na podstawie odnalezionych badań RCT.

Ponadto włączono także 2 publikacje przedstawiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: Kostik 2022, Rahman 2022.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic co do skuteczności, zarówno dla pierwszorzędnego punktu końcowego (ryzyka wystąpienia zaostrzenia choroby), jak też pozostałych ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie w skali JIA/ACR 30/50/70/90).

Również wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania TOF z ADA, ETA, TOC oraz SEK w zakresie występowania AE's, SAE's, zakończenia leczenia z powodu AE's, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz ciężkich zakażeń.

Wytyczne kliniczne z ostatnich 5 lat zostały opublikowane (ACR 2019 i ACR 2021) lub opierały się na badaniach opublikowanych przed datą rejestracji produktu leczniczego (GKJR 2022) lub dotyczyły tylko biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Nie odnaleziono dokumentów opublikowanych w tym przedziale czasowym przez polskie towarzystwa dotyczące leczenia pacjentów we wskazaniu, którego dotyczy zlecenie. Dlatego też nie wymienia się w odnalezionych wytycznych TOF jako opcji leczenia MIZS lub mŁZS. Przedstawiono 4 wytyczne kliniczne: amerykańskie ACR 2019 i 2021, niemieckie GKJR 2022 oraz Międzynarodowy Konsensus 2023 (dotyczący stosowania inhibitorów IL-6 w chorobach autoimmunologicznych).

#### Problem ekonomiczny

Wnioskowana terapia ma porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z komparatorami, ale jest droższa.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz

Główne ograniczenia analizy wynikają z trudnej do oszacowania liczebności populacji. Brak jest m.in. danych klinicznych w dwóch subpopulacjach tj. populacji w wieku 2-5 lat z mŁZS (zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym) oraz przetrwałą nielicznostawową postacią MIZS (wskazanie off-label). Ponadto, z uwagi na fakt, iż aktualnie w populacji pacjentów w wieku 2-5 lat z mŁZS brak jest refundowanego leczenia biologicznego, właściwym komparatorem jest BSC, a nie lek biologiczny.

Oceniana technologia medyczna uzyskała 2 rekomendacje pozytywne warunkowo (NICE 2021, PBAC 2023), 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023) oraz jedną rekomendację negatywną (HAS 2023).

Niemiecka rekomendacja G-BA z 2022 r. była negatywna, ze względu na brak dodatkowej korzyści względem komparatorów.

W rekomendacji NICE 2021 jako warunki wskazano brak możliwości zastosowania lub braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie iTNF oraz udostępnienie TOF zgodnie z umową handlową (RSS), natomiast w rekomendacji PBAC 2023 jako warunek wskazano obniżenie kosztu stosowania do kosztu najtańszej z terapii (ADA, ETA, TOC). HAS w rekomendacji z 2023 roku wydał rekomendację pozytywną we wskazaniu zawężonym względem wskazania rejestracyjnego tj. u dzieci w wieku 2 lat i starszych, z aktywną postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD (co najmniej jednym lekiem), w tym, jeśli był możliwy do zastosowania, co najmniej jednym lekiem anty-TNF, stanowisko negatywne dotyczyło pozostałych wskazań objętych wskazań ujętych we wskazaniu zarejestrowanym.

Główne argumenty decyzji:

- skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu we wnioskowanym wskazaniu porównywalna ze stosowaniem komparatorów (ADA, ETA, TOC oraz SEK);
- rejestracja produktu leczniczego od 2 roku życia w MŁZS, dla komparatorów jest to 6 rok życia;
- wnioskowany produkt jest w postaci doustnej (tabletki powlekane i roztwór), co różni go od komparatorów i ma duże znaczenie w leczeniu populacji dziecięcej.

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.12.2024 »Wniosek o objęcie refundacją 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)”«; data ukończenia: 24.05.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska sp. z o.o.) 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), art. 35 ust. 4a - 4b 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.)<sup>1)</sup> i art. 35a 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.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Pfizer Polska sp. z o.o.).