

РЕЗЮМЕ НА ДОКЛАД

за оценка на здравна технология

съгласно чл. 17, ал. 7 от Наредба 9 от 1.12.2015 година

на Министерството на здравеопазването на Р. България

За лекарствен продукт

Xeljanz 5 mg филмирани таблетки

Приет на заседание на Комисията по оценка на здравните технологии по чл. 5
от Наредба 9 от 1.12.2015 за условията и реда за извършване на оценка на здравните
технологии на 13.06.2017 г.

I. Анализ на здравния проблем.

1.1. Описание на здравния проблем

РА е хронично възпалително ставно заболяване, чиято основна клинична проява е ерозивно-деструктивният полиартрит, водещ до инвалидизиране в случаи когато не се лекува, или се лекува неадекватно. РА засяга предимно малките диартрозни стави на ръцете и стъпалата в симетричен порядък. РА се изявява обикновено след 40 годишна възраст, като жените са 2 до 3 пъти по-често засегнати от мъжете.

Възпалението в синовиалната мембрана води до разрушаване на ставния хрущял и подлежащата кост, причинявайки болка, скованост, оток и ограничаване на движението в засегнатата става, последвано от пълната ѝ деструкция с напредване на заболяването. Обездвижването на ставите води до поява на контрактури и деформации на засегнатите стави с последващо инвалидизиране на пациентите.

РА може да протече с извънставни прояви, които засягат различни органи и системи. Възможно е развитието на перикардит, васкулит, ревматоидни подкожни възли, синдром на Сьогрен, загуба на тегло, фебрилитет.

Освен с болка и инвалидизация, РА се характеризира и със значителна коморбидност и намалена продължителност на живота. Данни от множество епидемиологични проучвания показват, че в сравнение с общата популация при пациентите с РА по-чести са съпътстващи заболявания като депресия, стомашна и дуоденална язва, астма, атеросклероза и свързаната с нея исхемична болест на сърцето, солидни злокачествени заболявания и хронична обструктивна белодробна болест. РА е свързан с повишена смъртност в сравнение с общата популация на същата възраст и от същия пол. РА намалява продължителността на живота с 5 до 10 години, а процентът на смъртност е около два пъти по-висок при пациенти с РА в сравнение с общата популация.

РА силно влошава качеството на живот на страдащите от това заболяване, като засяга всички аспекти на живота им – от работата до семейния и социален живот.

1.2. Описание на предлаганата здравна технология.

Tofacitinib е представител на нов терапевтичен клас медикаменти, инхибиращи група вътреклетъчни тирозин кинази, наречени Янус кинази (Janus kinases, JAK), които имат ключова роля в патогенезата на РА. JAK-киназите медируют вътреклетъчната сигнална трансдукция на множество цитокини, които участват във възпалителния процес при РА. Известни са четири вида JAK кинази - JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2. Tofacitinib селективно инхибира JAK3 и JAK1 и в по-малка степен JAK2 и Tyk2, като няма селективност срещу други кинази в човешкия геном. Инхибирането на JAK1 и JAK3 от Tofacitinib възпрепятства вътреклетъчната сигнализация на интерлевкини-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21 и интерферони тип I и II, което води до модулиране на имунния и възпалителния отговор при РА.

Tofacitinib в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или с непоносимост към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства.

Tofacitinib може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато лечение с MTX не е подходящо. Не се изисква корекция на дозата, когато се използва в комбинация с метотрексат.

1.3. Описание на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и които могат да бъдат използвани като терапевтична алтернатива или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология.

Наличните реимбурсирани терапевтични алтернативи за лечение на ревматоиден артрит на 2-ра и следващи линии, включени в националното ръководството за лечение на РА в България са:

- Etanercept
- Adalimumab
- Infliximab
- Golimumab
- Tocilizumab
- Certolizumab

2. Избор на основна сравнителна терапевтична алтернатива:

Терапевтичните алтернативи, регистрирани в България, които частично или изцяло биха могли да бъдат изместени при въвеждането на новата технология са посочените в горната точка 1.3., а именно: Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Tocilizumab, Certolizumab.

Съгласно данните от анализа на бюджетното въздействие, представен от заявителя, най-често предписваната реимбурсирана технология с индикация за лечение на ревматоиден артрит е Adalimumab, следвана от Etanercept.

Включените в анализа терапевтични алтернативи представляват реимбурсирани фармакотерапевтични аналози, използвани за лечението на същото заболяване, като те са съобразени с националната клинична практика и международни фармакотерапевтични ръководства, включително на Европейската антиревматична лига (EULAR) и на Американския колеж по ревматология (ACR).

3. Перспектива на оценката

Посочената перспектива на оценката е тази на заплащаната институция – НЗОК.

4. Брой на потенциалните пациенти, които ще бъдат подходящи за лечение с новата здравна технология.

Броят пациенти, които биха били подходящи за лечение на ревматоиден артрит с Tofacitinib е базиран на епидемиологичните данни в България и регистрираните продажби на алтернативните лекарствени продукти за лечение на ревматоиден артрит на българския пазар. Данните са преизчислени на база пациенти по стойност, заплащана от НЗОК към м. Април 2017 г.

На тази основа е посочено, че броя на пациентите с умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит (РА), с недостатъчен отговор или с непоносимост към системна

терапия, т.е. показани за лечение с TNF- α терапии и не-TNF- α терапия с Tofacitinib или Tocilizumab в петгодишен период ще е относително постоянен, а пациентите, лекувани с Tofacitinib ще нарастват пропорционално, но за сметка на другите терапевтични алтернативи.

II. Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност.

1. Здравни резултати:

Използваната стратегия за търсене е широка с цел да обхване всички завършили, текущи и в процес на подготовка клинични проучвания. В използваните бази данни не са въведени ограничения, относно фаза, крайни резултати, вид проучвания, локация и демографски характеристики на пациентите. Търсенето на данни се осъществява по ключови думи: *xeljanz, tofacitinib, ревматоиден артрит*.

За анализа на новата здравна технология Tofacitinib са представени и използвани резултатите от 6 клинични проучвания: NCT01039688 (ORAL Start), NCT00847613 (ORAL Scan), NCT00853385 (ORAL Standard), NCT00814307 (ORAL Solo), NCT00856544 (ORAL Sync) и NCT00960440 (ORAL Step).

Проучването ORAL Start сравнява ефикасността и безопасността на монотерапия с две дози Tofacitinib срещу монотерапия с Methotrexate при пациенти с активен умерено тежък до тежък ревматоиден артрит нелекувани преди това с Methotrexate.

Проучването ORAL Scan сравнява ефикасността и безопасността на две дози Tofacitinib спрямо плацебо при пациенти с активен умерено тежък до тежък ревматоиден артрит и неадекватен отговор към базисно лечение с Methotrexate.

Клиничното проучване ORAL Standard сравнява ефикасността и безопасността на две дози Tofacitinib спрямо активна контрола с TNF инхибитор Adalimumab и спрямо плацебо при пациенти с активен умерено тежък до тежък ревматоиден артрит и неадекватен отговор към базисно лечение с Methotrexate.

Проучването ORAL Solo сравнява ефикасността и безопасността на монотерапия с две дози Tofacitinib спрямо плацебо при пациенти с умерено тежък до тежък ревматоиден артрит с недостатъчен ефект от поне едно биологично или синтетично болестопроменящо антиревматично средство.

В клинично проучване ORAL Sync се сравнява ефикасността и безопасността на две дози Tofacitinib спрямо плацебо при пациенти с активен умерено тежък до тежък ревматоиден артрит с недостатъчен ефект от базисна терапия с различни конвенционални синтетични DMARD (болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти).

Накрая, в проучване ORAL Step се сравнява ефикасността и безопасността на лечение с две дози Tofacitinib спрямо плацебо при пациенти с активен умерено тежък до тежък ревматоиден артрит с неадекватен отговор към TNF-инхибитори на базисно лечение с Methotrexate.

Клинично значимите дълготрайни резултати, разглеждани в проучване NCT01039688 (ORAL Start), които представляват клинично значими крайни резултати, включват подобрене в признаците и симптоми на РА, подобрене на физическата функция на пациентите и инхибиране на структурната ставна увреда. Гореизброените здравни резултати са проследявани в продължение на 24 месеца. Първичната цел на проучването ORAL Start включва делът на пациентите постигнали ACR 70 на 6-тия месец и промени спрямо изходните стойности на mTSS на 6-тия месец.

Клинично значимите дълготрайни резултати, разглеждани в проучване NCT00847613 (ORAL Scan), които представляват клинично значими крайни резултати, включват подобрене в признаците и симптоми на РА, подобрене на физическата функция на пациентите и инхибиране на структурната ставна увреда. Гореизброените здравни резултати са проследявани в продължение на 12 месеца. Първичната цел на проучването ORAL Scan включва делът на пациентите постигнали ACR 20 на 6-тия месец, средната промяна спрямо изходните стойности на mTSS на 6-тия месец, средна промяна спрямо изходните стойности на HAQ DI на 3-тия месец и делът на пациенти постигнали ремисия, измерена чрез DAS28 (ESR) < 2.6 на 6-тия месец.

Клинично значимите дълготрайни резултати, разглеждани в проучване NCT00853385 (ORAL Standard), които представляват клинично значими крайни резултати, включват подобрене в признаците и симптоми на РА и подобрене на физическата функция на пациентите. Гореизброените здравни резултати са проследявани в продължение на 12 месеца. Първичната цел на проучването ORAL Standard включва делът на пациентите

постигнали ACR 20 на 6-тия месец, промяната спрямо изходната стойност на HAQ DI на 3-тия месец и делът на пациенти постигнали ремисия, измерена чрез DAS28 (ESR) < 2.6 на бтия месец.

В клиничните проучвания NCT00814307 (ORAL Solo) и NCT00960440 (ORAL Step) клинично значимите дълготрайни резултати, които представляват клинично значими крайни резултати, включват подобрене в признаците и симптоми на РА и подобрене на физическата функция на пациентите и са проследявани в продължение на 6 месеца. Първичните цели на всяко от тези проучвания включват следните параметри, оценени на 3тия месец - делът на пациентите постигнали ACR 20, промяната спрямо изходната стойност на HAQ DI и делът на пациенти постигнали ремисия, измерена чрез DAS28 (ESR) < 2.6.

Клинично значимите дълготрайни резултати, разглеждани в проучване NCT00856544 (ORAL Sync), които представляват клинично значими крайни резултати, включват подобрене в признаците и симптоми на РА и подобрене на физическата функция на пациентите. Гореизброените здравни резултати са проследявани в продължение на 12 месеца. Първичните цели на проучването включват делът на пациентите постигнали ACR 20 на бтия месец, промяната спрямо изходната стойност на HAQ DI на 3тия месец и делът на пациенти постигнали ремисия, измерена чрез DAS28 (ESR) < 2.6 на бтия месец.

В допълнение, към анализа на ефикасност и безопасност на Tofacitinib са включени резултатите от три метаанализа: 1) метаанализ на Tofacitinib спрямо биологична терапия при пациенти с умерено тежък до тежък ревматоиден артрит с неадекватен отговор към конвенционални синтетични DMARD (2-ра линия на терапия), 2) метаанализ на Tofacitinib спрямо биологична терапия при пациенти с активен ревматоиден артрит и неадекватен отговор към TNF-инхибитори (3-та линия на терапия) и 3) метаанализ на сериозните инфекции с Tofacitinib и биологични DMARD в клиничните изпитвания при пациенти с РА

За оценка на терапевтичната ефикасност и безопасност на новата здравна технология Tofacitinib са използвани както директни сравнения с активни компаратори (Methotrexate, Adalimumab), така и метаанализи, сравняващи монотерапията с tofacitinb

спрямо монотерапиите с Adalimumab, Tocilizumab, Certolizumab и Etanercept. Проведено е и индиректно сравнение на tofacitinib, в комбинация с конвенционални синтетични DMARD с комбинирани терапии, включващи Adalimumab, Tocilizumab, Certolizumab, Etanercept, Abatacept, Golimumab, Infliximab.

Всички официално индексирани в публикации резултати към съответно клинично проучване са представени в извършената оценка за терапевтична ефикасност и безопасност на Tofacitinib за лечение на ревматоиден артрит. От анализа не са изключвани данни, касаещи терапевтична ефикасност и безопасност.

2.5. характеристики на всяко клинично изпитване с цел доказване на превъзходство, еквивалентност или по-малка ефикасност на здравната технология, включващи:

2.5.1. описание на методологията на клиничното изпитване;

Клинично проучване NCT01039688 (ORAL Start): рандомизирано, двойно сляпо, паралелно сравнение с основна цел лечение. Метод на рандомизация - 2:2:1 към един от три режима на терапия: Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден; Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден; methotrexate с начална доза 10 mg/седмица, която се увеличава с 5 mg/седмица на всеки 4 седмици до достигане на 20 mg/седмица на 8-ма седмица. За рандомизацията е използвана Web- или телефон-базирана система (Impala, Pfizer). В клиничното проучване са представени включващи и изключващи критерии за пациенти.

Клинично проучване NCT00847613 (ORAL Scan): рандомизирано, двойно сляпо, паралелно сравнение с основна цел лечение. Метод на рандомизация - интерактивна система за разпознаване на глас, пациентите са рандомизирани в съотношение 4:4:1:1 към една от четири групи: Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден; Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден; placebo за 3 или 6 месеца, последван от прием на Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден; и placebo за 3 или 6 месеца, последван от прием на Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден, всички в комбинация с MTX. В клиничното проучване са представени включващи и изключващи критерии за пациенти.

Клинично проучване NCT00853385 (ORAL Standard): рандомизирано, двойно сляпо, паралелно сравнение с основна цел лечение. Метод на рандомизация - интерактивна гласова система; пациентите са рандомизирани в съотношение 4:4:4:1:1 към един от пет

режима: Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден; Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден; adalimumab 4 mg подкожна инжекция веднъж на всеки две седмици; placebo за 3 или 6 месеца, последван от прием на Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден; и placebo за 3 или 6 месеца, последван от прием на Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден. Всички групи са на подлежащо лечение с MTX. В клиничното проучване са представени включващи и изключващи критерии за пациенти.

Клинично проучване NCT00814307 (ORAL Solo): рандомизирано, двойно сляпо, паралелно сравнение с основна цел лечение. Метод на рандомизация - За рандомизацията е използвана Web- или телефон-базирана система (Impala, Pfizer). Пациентите са рандомизирани в съотношение 4:4:1:1 към една от четири групи: Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден за 6 месеца; Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден за 6 месеца; placebo за 3 месеца, последван от прием на Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден за 3 месеца; и placebo за 3 месеца, последван от прием на Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден за 3 месеца. В клиничното проучване са представени включващи и изключващи критерии за пациенти.

Клинично проучване NCT00856544 (ORAL Sync): рандомизирано, двойно сляпо, паралелно сравнение с основна цел лечение. Метод на рандомизация - 4:4:1:1 към един от четири режима на терапия: Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден; Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден; placebo за 3 или 6 месеца, последван от прием на Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден; и placebo за 3 или 6 месеца, последван от прием на Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден. Всички групи са на лечение с конвенционални синтетични DMARD. В клиничното проучване са представени включващи и изключващи критерии за пациенти.

Клинично проучване NCT00960440 (ORAL Step): рандомизирано, двойно сляпо, паралелно сравнение с основна цел лечение. Метод на рандомизация - Web- или телефон-базирана система (Impala, Pfizer, New York, NY, USA). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:2:1:1 към Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден; Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден; placebo за 3 месеца, последван от прием на Tofacitinib 5 mg/два пъти на ден; и placebo за 3 месеца, последван от прием на Tofacitinib 10 mg/два пъти на ден. Всички пациенти са на стабилна доза MTX. В клиничното проучване са представени включващи и изключващи критерии за пациенти.

В оценката за терапевтична ефикасност и безопасност на Tofacitinib са включени и 3 метаанализа с цел провеждане индиректно сравнение с терапевтични алтернативи.

Посочените клинични проучвания са спонсорирани от Pfizer.

2.5.7. обективен анализ на здравните резултати във всяко от изпитванията.

Анализ на здравните резултати в проучване NCT01039688 (ORAL Start): При пациенти с активен умерен към тежък ревматоиден артрит, нелекувани с methotrexate монотерапията с Tofacitinib в дози 5 или 10 мг два пъти на ден, демонстрира превъзходство спрямо methotrexate за намаляване на признаците и симптомите на РА, подобряване на физическата функция и за инхибиране на структурната ставна увреда. Всички проследявани параметри в проучването се подобряват значимо при лечение с Tofacitinib (и двете дози) спрямо methotrexate. Превъзходството на Tofacitinib спрямо methotrexate се запазва през всичките 24 месеца на изпитването. Най-често срещаните категории нежелани лекарствени реакции са инфекции и стомашно-чревни разстройства. Честотата на нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции е сходна сред отделните групи.

Анализ на здравните резултати в проучване NCT00847613 (ORAL Scan): При пациенти с активен умерен към тежък ревматоиден артрит и неадекватен отговор към базисно лечение с methotrexate лечението с Tofacitinib подобрява признаците и симптомите на РА, физическата функция на пациентите и демонстрира потенциал за инхибиране на структурната ставна увреда. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са инфекции и инфестации, стомашно-чревни нарушения и отклонения в лабораторните показатели. Честотата на нежеланите лекарствени реакции е сходна сред всички групи.

Анализ на здравните резултати в проучване NCT00853385 (ORAL Standard): При пациенти с активен умерен към тежък ревматоиден артрит, с неадекватен отговор към базисно лечение с methotrexate лечението с Tofacitinib 5 и 10 мг два пъти на ден показва превъзходство по отношение на ефикасността спрямо плацебо за намаляване на признаците и симптомите на РА и подобряване на физическата функция на пациентите. Всички проследявани параметри в проучването се подобряват значимо при лечение с Tofacitinib (и двете дози) спрямо плацебо. Ефикасността на новата здравна технология Tofacitinib (и двете дози) за всички проследявани показатели за ефикасност е сходна с

тази на adalimumab. Делът на пациентите, съобщаващи сериозни нежелани събития, тежки нежелани събития и прекъсване на лечението е сходен в групите на Tofacitinib и adalimumab.

Анализ на здравните резултати в проучване NCT00814307 (ORAL Solo): При пациенти с активен умерен към тежък ревматоиден артрит с неадекватен отговор към поне едно биологично или небиологично болестопроменящо антиревматично лекарство, лечението с Tofacitinib в дози 5 или 10 мг два пъти на ден води до подобрене в признаците и симптомите на ревматоидния артрит, както и до подобрене във физическата функция. Пациентите, които първоначално получават плацебо за 3 месеца и след това преминават на лечение с Tofacitinib (5 или 10 мг/два пъти на ден) имат подобрене във всички показатели за ефикасност (дял на пациентите постигнали ACR20/50/70, промяна спрямо изходните стойности на HAQ-DI и дял на пациентите постигнали DAS28-4[ESR] < 2.6) през последните 3 месеца на проучването. Най-честите нежелани лекарствени реакции в групата, приемаща Tofacitinib, са инфекции, главоболие, диария.

Анализ на здравните резултати в проучване NCT00856544 (ORAL Sync): При пациенти с активен умерен към тежък ревматоиден артрит с неадекватен отговор към поне едно биологично или небиологично болестопроменящо антиревматично лекарство, лечението с Tofacitinib (5 или 10 мг/два пъти на ден) в комбинация с конвенционални синтетични DMARD подобрява признаците и симптомите на РА и физическата функция на пациентите в сравнение с приема само на DMARD. Всички проследявани параметри в проучването се подобряват значимо при лечение с Tofacitinib (и двете дози) в сравнение с плацебо. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции в групите с Tofacitinib са инфекции на горните дихателни пътища и назофарингит.

Анализ на здравните резултати в проучване NCT00960440 (ORAL Step): При пациенти с активен умерен към тежък ревматоиден артрит с неадекватен отговор към един или повече TNF инхибитори и на базово лечение с methotrexate, лечението с Tofacitinib 5 или 10 мг два пъти дневно води до бързо и клинично значимо подобрене в признаците и симптомите на ревматоидния артрит, както и до подобрене във физическата функция на пациентите спрямо плацебо. Всички проследявани параметри в

проучването се подобряват значимо при лечение с Tofacitinib (и двете дози) спрямо плацебо. Най-честите НЛР за групата с Tofacitinib са диария, назофарингит, главоболие и инфекции на пикочните пътища.

Обобщение на анализите на здравните резултати от фаза III клиничните изпитвания на Tofacitinib при ревматоиден артрит:

Резултатите от оценките на всички посочени крайни цели във всички изброени клинични проучвания, демонстрират превъзходството на Tofacitinib 5 мг два пъти на ден при лечението на пациенти с умерено тежък до тежък ревматоиден артрит, включително на пациенти с неадекватен отговор към лечение с methotrexate, биологични (TNF-инхибитори) или небιологични болестопроменящи антиревматични средства.

Заклучения от метаанализите на Tofacitinib за 2ра и следващи линии на лечение на ревматоиден артрит:

1) монотерапията с Tofacitinib в дози 5 двукратно дневно е със сравнима ефикасност и честота на прекъсване на терапията, поради нежелани реакции, спрямо монотерапията с наличните биологични средства за лечението на пациенти с ревматоиден артрит. В допълнение, комбинираната терапия на Tofacitinib 5 мг двукратно дневно с конвенционални синтетични DMARD показва сравними резултати с други комбинирани терапии по отношение на ефикасността и честотата на прекъсване, поради нежелани реакции.

2) пероралният прием на Tofacitinib се свързва с ефикасност и честота на нежеланите реакции, сравними с тези на наличните към момента биологични DMARD в лечението на пациенти с РА с неадекватен отговор към TNF-инхибитори. В допълнение, приложението на Tofacitinib 5 мг два пъти на ден е свързано с по-нисък относителен риск от прекъсване на лечението поради липса на ефикасност в сравнение с плацебо и биологични DMARD.

3) честотата на сериозни инфекции при прием на Tofacitinib при пациенти с активен умерен до тежък ревматоиден артрит съответства на честотите, установени при лечението с биологични DMARD.

III. Анализ на фармако-икономическите показатели.

В представения анализ заявителя е включил систематичен преглед на публикуваните данни от анализи на разходната ефективност на Xeljanz и други здравни технологии за лечение на ревматоиден с цел идентифициране на публикувани анализи на разходна ефективност. Посечените източници на данни са PubMed, Cochrane Library и Web of Science, като критериите за включване в анализа касаят вида анализ - да бъде разход/ефективност, разход/ползност или разход/полза, да е представено съотношението ICER, здравни ползи в QALY, както и качеството да съответства на стандартите CHEERS. Анализирани са 20 публикации, от които 6 касаят Xeljanz, а останалите други терапевтични алтернативи.

Според публикацията на Garita-Aguilar и колектив от 2015 г. Xeljanz при пациенти след неуспех на терапия с bDMARD доминира спрямо биологичните DMARD, като Δ QALY е +0,31 а разходите са с \$9136 по-ниски. В публикацията на pCODR (здравната агенция на Канада) от 2015 г. се посочва, че използването на Xeljanz при пациенти с ревматоиден артрит, след неуспех с метотрексат води до спестяване на разходи, като агенцията препоръчва реимбурсирането на Xeljanz. Третата разглеждана публикация е на Lee M-Y и колектив от Южна Корея, 2015 г., който чрез използване на модел на Марков стига до извода, че съотношението ICER на Xeljanz спрямо стандартни грижи е 13 228 910 KRW за QALY, като Δ QALY е +1,49. Четвъртата публикация е на колектив от Канада, като отново е използван модел на Марков и авторите стигат до извода, че Xeljanz доминира спрямо Adalimumab, Etanercept, Centolizumab, Infliximab и Golimumab с Δ QALY +0,29 и по-ниски разходи -\$6724. В анализа на Claxton и колектив е сравнена терапията с Xeljanz спрямо Adalimumab, Etanercept, Centolizumab и Tocilizumab при пациенти с ревматоиден артрит след неуспех с лечение с метотрексат и TNF-I по отношение на разходите за лечение. Изводът на автора е, че терапията с Xeljanz спестява разходи за платеща. В друг анализ от САЩ, на Han и кол., резултатите от сравнението на Xeljanz спрямо Certrolizumab показват съотношение ICER от \$31 643 за QALY.

Представен е адаптиран анализ разход-ефективност за оценка на ефективността на терапията Xeljanz спрямо терапевтичните алтернативи Etanercept и Adalimumab. Прспективата на анализа е тази на заплащащата институция – НЗОК. Времеви

хоризонт е до живот. Резултатите по отношение на показателите за ползите за здравето са в QALY. Целевите групи пациенти в анализа са пациенти с РА с незадоволителен терапевтичен отговор към лечение с метотрексат и такива с незадоволителен отговор към две предходни терапевтични линии – метотрексат и TNF-i. Входящите данни са резултатите за ефикасност и безопасност, получени в основните шест клинични изпитвания: 1069 (ORAL Start), 1044 (ORAL Scan), 1064 (ORAL Standard), 1046 (ORAL Sync), 1045 (ORAL Solo) и 1032 (ORAL Step). Комбинираните крайни цели за терапевтична ефикасност са отговор на лечението (ACR20,50,70) (подобрене според Американската колегия по ревматология $\geq 20\%$ ($\geq 50\%$, 70%)), средна промяна на изходните стойности на модифицирания общ резултат по Sharp (mTSS), средна промяна на изходните стойности на индекса за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние (HAQ-DI) и относителен дял на пациентите, постигнали ремисия на заболяването DAS28 (ESR) <2.6 .

Заявителят е изготвил модел на здравните резултати и разходи, базиран на оценките на пациентите за здравословното им състояние HAQ-DI. Резултатите за терапевтична ефикасност са измерени и представени в QALY, както следва:

- Xeljanz спрямо Etanercept, след неуспех с метотрексат: +0,22 QALY
- Xeljanz спрямо Adalimuman, след неуспех с метотрексат: +0,01 QALY
- Xeljanz спрямо Adalimumab, след неуспех с метотрексат и TNF-i: +0,02 QALY

Отбелязано е, че тези моделирани данни нямат необходимото ниво на статистическа значимост $p < 0,05$, ето защо е направен извод, че Xeljanz и сравняваните алтернативи имат подобна терапевтична ефикасност.

В резултат на установените аналогични здравни ползи, допринасяни от различните терапевтични алтернативи, първоначално предприетият икономически анализ от типа разход-ефективност е опростен до икономически анализ от типа анализ минимализиране на разходите. В модела са включени директните разходи за лечение с Xeljanz и алтернативните терапии, като други болнични и извънболнични здравни разходи – идентични за оценявания продукт и алтернативите - са пренебрегнати за нуждите на анализа. Разходите за терапия с Xeljanz са сравнени с разходите за терапиите Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Tocilizumab, Cetrolizumab и Golimumab.

Посочените стойности на заплащане на терапевтичен курс с Xeljanz са съпоставими с цитираните стойности на заплащане на терапевтичните алтернативи, посочени в ПЛС, което е предпоставка за достоверността на анализа.

Изводът от представените резултати е, че Xeljanz е разходноспестяваща алтернатива за лечение на пациенти с ревматоиден артрит, като годишните разходи за лечение с Xeljanz са по-ниски спрямо лечение с алтернативни терапии.

IV. Анализ на бюджетното въздействие.

1. Анализът на бюджетното въздействие включва следните основни компоненти:

1.1. Епидемиология и терапия на заболяването, клинично въздействие, икономическо въздействие;

В анализа е посочено, че ревматоидният артрит е най-често срещаното възпалително ставно заболяване.

Болезнотата от ревматоиден артрит варира в границите 0,5% - 1,0% от общата популация. За България това означава около 30 хил. пациенти. Заболяването протича по-тежко при хората от по-ниските социални слоеве и подложените на тежки и продължителни физически натоварвания и неблагоприятни фактори на битовата и социалната среда.

В анализа е посочено, че жените боледуват два-три пъти по-често от мъжете. Най-често ревматоидния артрит се изявява във възрастовата група 35-55 год. при жените и 40-60 год. при мъжете. Ревматоидният артрит може да се прояви и в детска възраст, и след 60 год.

Ревматоидният артрит не застрашава непосредствено живота, но при нелекувани болни продължителността на живота се скъсява с няколко години в резултат на инфекции и усложнения от сърдечно-съдови заболявания.

Заболяемостта от ревматоиден артрит варира около 50/100000 население новодиагностицирани ежегодно пациенти.

Всички изложени статистически данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

1.2. дизайн на анализа и методи: пациентска популация, терапевтичен микс, времеви хоризонт, перспектива, описание на аналитичната рамка, входящи данни, събиране и източници на данни, анализи, оценка на несигурността;

В предоставеният анализ на бюджетното въздействие е включена популация на пациенти с ревматоиден артрит след неуспех с метотрексат или след неуспех с метотрексат и TNF- α .

Заявителят е посочил, че оценката на бюджетното въздействие се базира на епидемиологичните данни в България, както и данни за регистрираните продажби на алтернативните терапии.

Терапевтичните алтернативи, с които е сравняван Xeljanz са:

- Adalimumab,
- Etanercept,
- Infliximab,
- Tocilizumab,
- Certolizumab,
- Golimumab

Като разходи са взети единствено директните разходи на НЗОК за заплащане на терапията, съгласно реимбурсната стойност по време на 5 годишния период. Други разходи, свързани със специализирани здравни услуги и други индиректни разходи не са включени в анализа. Бюджетното въздействие на Xeljanz е изчислено при допускане, че лекарствения продукт ще замести пропорционално по-скъпо струващите терапии.

Разгледани са и двата сценария: Xeljanz се заплаща от НЗОК или Xeljanz не се заплаща.

Проведен е и анализ на чувствителността чрез торнадо диаграма, с вариране на броят на пациентите и цена на терапията – Xeljanz и алтернативните терапии, за период от 5 години в интервала +/- 20%.

1.5. оценка на актуалните годишни разходи на публични бюджетни средства за лечение на пациентите;

Разглежданите разходи са директни – разходи за реимбурсация съгласно приложение 1 на ПЛС, при 75% реимбурсация. Други разходи, свързани със специализирани здравни услуги и други индиректни разходи не са включени в анализа.

На национално ниво се наблюдават различни продукти за лечение на посочената пациентска популация. В предоставената оценка на здравните технологии са представени терапиите Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Tocilizumab, Cetrolizumab, Golimumab,

1.6. оценка на разходите на публични средства за петгодишен период;

За базова година е взета година 1. Година 1 е първата пълна календарна година след вземането на решение за въвеждане на новата технология Xeljanz.

Разгледани са два сценария - първият, при който здравната технология е реимбурсирана от НЗОК и вторият, при който не е реимбурсирана от НЗОК. Очакваното бюджетно въздействие е разликата между двата сценария

Основните ключови предположения са запазване за разглеждания петгодишен период на епидемиологичните показатели – запазване на общия брой пациенти след втората година и заместване с Xeljanz на пропорционално по-скъпите струващите терапии.

1.7. резултати;

Резултатите от анализа показват, че нетното бюджетно въздействие е отрицателно и води до спестени разходи на НЗОК за лечение на пациенти с ревматоиден артрит в България.

1.8. заключения и ограничения;

Xeljanz може да се счита за стойностно-ефективна алтернатива, подходяща от гледна точка на бюджетното въздействие, като нейното приложение ще доведе до съществени икономии за бюджета на НЗОК.

Представен е и анализ на чувствителността, с резултати под формата на Торнадо диаграма, с основни променливи – брой пациенти, цена на терапията с алтернативи и цена на терапия с Xeljanz.

Резултатите показват, че дори при умерено повишение увеличение на броят пациенти, реимбурсирането на новата технология Xeljanz пак ще води до значителни икономии.

V. Препоръка.

След анализ на фармако-икономическите данни и данните за ефективност и безопасност на лечението с Xeljanz, работната комисия единодушно предлага въпросният лекарствен продукт да бъде включен в Позитивния лекарствен списък с ниво на реимбурсиране 100%. Същият да се изписва с Протокол 1А.

РЕШЕНИЕ

на Комисията за оценка на здравните технологии по чл. 5 от 13.06.2017 г.:

ПРИЕМА проекта на доклад за оценка на здравната технология за лекарствен продукт Xeljanz 5 mg филмирани таблетки, заведен със Заявление № 1896/19.04.2017 в НЦОЗА. и **ПРЕПОРЪЧВА** включване в ПЛС

ЗАБЕЛЕЖКА: Комисията приема проекта на доклад на работната комисия без написаните препоръки за ниво на реимбурсация и режим на предписване на лекарствения продукт.