MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TOFACITINIB

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic

Data depunerii dosarului	**05.11.2019**
Numărul dosarului:	**5812**

PUNCTAJ: 85/70

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Tofacitinib

1.2. DC: Xeljanz 5 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L04AA29

1.4 Data eliberării APP: 22.03.2017

1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG reprezentat prin Pfizer Romania SRL

1.6. Tip DCI: cunoscuta

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentraţie	**5 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului	**Cutie cu 4 blistere Al/PVC/Al x 14 comprimate filmate**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj **Xeljanz 5 mg**	**3559.92 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică **Xeljanz 5 mg**	**63.57 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Xeljanz :

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic	Tratamentul de inducție Doza recomandată este de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere. Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.	Tratament cronic

	Tratamentul de menținere Doza recomandată pentru tratamentul de menținere este de tofacitinib 5 mg, administrat pe cale orală de două ori pe zi.	

Alte informații din RCP Xeljanz:
Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Există date limitate despre pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.

Insuficiență hepatică moderata Child Pugh B doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 5 mg de două ori pe zi. Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 10 mg de două ori pe zi
Insuficiență hepatică severa Child Pugh C nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Pacienţi cu insuficienţă renală severă (inclusiv pacienți care efectuează ședințe de hemodializă) cu clearence-ul creatininei <30/min. doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 5 mg de două ori pe zi. Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 10 mg de două ori pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă ar trebui să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea tofacitinib la copii și adolescenți cu vârsta de la 0 ani până la sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Xeljanz pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul favorabil rambursării acordat la data de 20 martie 2019 pentru medicamentul evaluat, **beneficiul terapeutic estimat** (SMR) prezentat de medicamentul Xeljanz a fost considerat :

- **important** la pacienții în situație de eșec terapeutic (răspuns insuficient, pierderea răspunsului sau intoleranță) la tratamentul convențional (cu amino-5 salicilați, corticoizi și imunosupresoare) și la inhibitorii de TNFα
- **insuficient** pentru a justifica asumarea costurilor de către serviciul național de asigurări de sănătate pentru pacienții cu răspuns neadecvat, pierdere a răspunsului sau intoleranță la tratamentul convențional (adică, pacienții netrataţi anterior cu inhibitori de TNF), având în vedere alternativele existente.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Necesitatea terapeutică

Colita ulcerativă (CU) se caracterizează printr-o inflamație difuză și continuă a mucoasei, limitată la colon, care se extinde pe o distanță variabilă, pornind de la rect. Ea se traduce prin diaree cronică severă hemoragică, având o evoluție caracterizată prin puseuri. Antrenează o degradare marcată a calității vieții și expune bolnavii la complicații grave: colite acute, displazie și cancer de colon.

Obiectivul tratamentului CU este obținerea unei remisiuni clinice prelungite fără corticoizi și a unei cicatrizări endoscopice și histologice a leziunilor.

Managementul terapeutic al CU este progresiv, fiind definit ca ascendent și se bazează pe diferite linii de tratament, care implică asocierea tratamentelor convenționale topice sau orale, reprezentate de 5 aminosalicilați, corticoizi și imunosupresoare.

După eșec sau intoleranță la aceste tratamente convenționale, inhibitorii de TNF reprezintă o alternativă terapeutică medicamentoasă la intervenția chirurgicală. Intervenția chirurgicală este necesară la aproximativ 25-45 % dintre pacienți, în cazul neameliorării simptomelor sau apariției unor complicații ale bolii.

În prezent, trei inhibitori de TNF sunt rambursabili pentru această indicație: infliximab (REMICADE și biosimilare administrate intravenos o dată la 8 săptămâni), adalimumab (HUMIRA și biosimilare administrate subcutanat o dată la 2 săptămâni) și golimumab (SIMPONI, administrat subcutanat o dată la 4 săptămâni). Acestea trebuie să fie rezervate tratamentului CU la pacienții care au înregistrat un răspuns neadecvat la un tratament convențional sau care nu tolerează bine ori le este contraindicat acest tratament.

După eșecul tratamentelor convenționale și al inhibitorilor de TNF, singura alternativă medicamentoasă este vedolizumab (ENTYVIO, administrat prin perfuzie intravenoasă). Comisia a estimat că locul ENTYVIO este demonstrat numai în situațiile de eșec al tratamentelor convenționale și al inhibitorilor de TNF, chiar dacă indicațiile din APP sunt mai ample.

Formele grave de CU necesită un management specific, deoarece pun viața în pericol. După eșecul tratamentului de primă intenție cu corticoizi, poate fi prescrisă ciclosporină (utilizare neaprobată în APP) ca ultimă alternativă înainte de intervenția chirurgicală (colectomie subtotală sau coloprotectomie). Ciclosporina nu are alte utilizări în CU în afară de aceste forme severe, deoarece este ineficace ca tratament de fond al bolii (prevenirea recidivelor) și provoacă reacții adverse.

La anumiți pacienți, se poate observa absența răspunsului, pierderea răspunsului (toleranță la medicament) sau intoleranță la tratamentul cu inhibitori de TNF. La acești pacienți, în practica clinică, în funcție de natura eșecului, opțiunile sunt următoarele:

- creșterea dozelor sau a frecvenței de administrare a inhibitorului de TNF sau chiar adăugarea de imunosupresoare,

- recursul la un alt inhibitor de TNF (sunt disponibili trei inhibitori de TNF pentru tratamentul CU),
- în ultima linie, recursul la ENTYVIO (vedolizumab), care reprezintă singura alternativă medicamentoasă.

În ciuda acestor măsuri, anumiți pacienți se află în impas terapeutic. Din acest motiv, există o nevoie medicală în managementul CU atunci când tratamentele disponibile în prezent și diferitele strategii de tratament puse în practică nu determină un răspuns satisfăcător. Astfel, în Franța a fost acordată o ATU nominală pentru tofacitinib la pacienții cu eșec la imunosupresoare și la inhibitorii de TNF; până în prezent, au fost eliberate 42 ATU de către ANSM pentru această indicație. Nevoia medicală este acoperită de inhibitorii de TNF în linia a 2-a și singura alternativă în linia a 3-a este ENTYVIO.

Medicamentele comparator, considerate relevante în practica clinică din Franța

În tratamentul CU active moderate până la severe, comparatorii semnificativi din punct de vedere clinic ai XELJANZ sunt medicamente care pot fi propuse în același stadiu al strategiei terapeutice, și anume: „la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic ”.

Tratamentele convenționale topice sau orale sunt 5 aminosalicilați, corticoizi și imunosupresoare.

Așadar, comparatorii semnificativi din punct de vedere clinic sunt:

În caz de eșec al tratamentelor convenționale (linia a 2-a):

În tratamentul CU, în caz de eșec al tratamentelor convenționale, medicamentele cu APP sunt inhibitorii de TNF: SIMPONI (septembrie 2013), REMICADE (ianuarie 2006) și medicamentele biosimilare aferente (REMSIMA, INFLECTRA, FLIXABI și ZESSLY), HUMIRA (data APP inițiale pentru CU: aprilie 2012) și medicamentele biosimilare aferente (HYRIMOZ, AMGEVITA, IMRALDI și HULIO).

În caz de eșec al tratamentelor cu inhibitori de TNF (linia a 3-a):

Preparatul ENTYVIO (APP pentru linia a doua [eșec al tratamentului convențional] **sau** linia a treia de tratament [eșec al tratamentului cu inhibitori de TNF]) a fost evaluat de Comisie la 7 ianuarie 2015, iar concluzia a fost că, într-o indicație limitată la linia a 3-a de tratament „la pacienții cu eșec (răspuns insuficient, pierderea răspunsului sau intoleranță) la corticoizi, imunosupresoare **și** inhibitori de TNF”, SMR este important.

În practică, în caz de eșec al unui inhibitor de TNF, se poate apela la un alt inhibitor de TNF.

Studii analizate de către experții francezi: OCTAVE 1 si OCTAVE 2(privind tratamentul de inductie al CU)

	Studiul OCTAVE 1	Studiul OCTAVE
Tip de studiu	**Studii de superioritate** de fază 3, controlate față de placebo, randomizate, dublu-oarbe.	
Data și durata studiului	Prima vizită a primului pacient: 18.01.2012. Ultima vizită a ultimului pacient: 22.05.2015.	Prima vizită a primului pacient: 21.08.2012. Ultima vizită a ultimului pacient: 09.06.2015.
	Durata tratamentului: 9 săptămâni, criteriile de eficacitate fiind evaluate la săptămâna 8 Durata urmăririi după tratament: 4 săptămâni pentru pacienții care nu au participat la studiile OCTAVE Sustain sau OCTAVE Open7)	
Obiectivul studiului	Evaluarea eficacității și tolerabilității tofacitinib ca tratament de inducție la pacienții cu colită ulcerativă activă moderată până la severă.	
METODĂ		
Principalele criterii de includere	- Pacienți cu vârsta minimă de 18 ani - Pacienți cu CU activă moderată până la severă, definită printr-un scor Mayo total ≥ 6, un sub-scor de sângerare rectală ≥ 1 și un sub-scor endoscopic ≥ 28 pe baza unei examinări endoscopice centrale.	
	- Pacienți cu eșec terapeutic sau care nu au tolerat unul dintre următoarele medicamente: corticoizi, azatioprină sau 6-MP, inhibitori de TNF (infliximab, adalimumab).	
Printre criteriile de excludere	- Pacienți cu CU limitată la rect (< 15 cm). - Pacienți netratați anterior cu niciun tratament.	
Cadrul și locul studiului	113 centre din 28 de țări, dintre care 3 centre în Franța (13 pacienți)	124 centre din 29 de țări, dintre care 6 centre în Franța (23 pacienți)
Produse studiate și tratamente concomitente	Pacienții au fost randomizați în două grupuri: - grupul tofacitinib: 10 mg x 2/zi - grupul placebo. Urmarea tratamentelor a fost autorizată în următoarele condiții: - doză stabilă orală de 5-ASA sau sulfasalazină timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea studiului și pe durata studiului. - corticosteroizi pe cale orală (echivalent de prednison până la 25 mg/zi, budesonidă până la 9 mg/zi) în doză stabilă timp de cel puțin două săptămâni înainte de începerea studiului și pe durata studiului. - tratament cu antibiotice (de exemplu, metronidazol, rifaximină) în doză stabilă timp de cel puțin două săptămâni înainte de începerea studiului și pe durata studiului.	
Criteriu de evaluare principal	**Procentul de pacienți cu remisiune la săptămâna 8, definită printr-un scor Mayo ≤ 2, niciun sub-scor > 1 și un sub-scor de sângerare rectală de 0.**	

Printre criteriile secundare	Criteriu analizat după o procedură secvențială ierarhizată: - cicatrizarea mucoasei la săptămâna 8, definită printr-un sub-scor endoscopic Mayo de 0 sau de 1. Alte criterii secundare evaluate la săptămâna 8 (cu caracter exploratoriu, deoarece nu s-a efectuat controlul riscului alfa): - procentul de pacienți cu răspuns clinic, definit astfel: reducerea scorului Mayo cu cel puțin 3 puncte și cu cel puțin 30 %, reducerea sub-scorului de sângerare rectală cu cel puțin 1 punct sau un sub-scor de sângerare rectală de 0 sau de 1 în valoare absolută. - Calitatea vieții (chestionarele SF-369, WPAI-UC10, EQ-5D11 și IBDQ12)	
Mărimea eșantionului	Efectivul studiului a fost determinat pentru remisiunea la săptămâna 8 (criteriu de evaluare principal) și cicatrizarea mucoasei la săptămâna 8 (criteriu secundar). Un efectiv de aproximativ 545 de subiecți a asigurat o putere statistică de cel puțin 90 % pentru detectarea: - unei diferențe de 17,5 % a procentului de pacienți cu remisiune la săptămâna 8, prin intermediul unui test χ^2, cu un prag de semnificație de 0,05 (bilateral) și sub ipoteza unei rate de răspuns sub placebo de 15 %. - unei diferențe de 17,5 % a procentului de pacienți cu cicatrizare a mucoasei la săptămâna 8, prin intermediul unui test χ^2 cu un prag de semnificație de 0,05 (bilateral) și sub ipoteza unei rate de răspuns sub placebo de 35%.	
Metoda de randomizare	Randomizare 4:1: 598 pacienți în total grupul tofacitinib: 476 pacienți grupul placebo: 122 pacienți	Randomizare 4:1: 541 pacienți în total grupul tofacitinib: 429 pacienți grupul placebo: 112 pacienți

Metoda de analiza a rezultatelor

Analiza principală pe populația totală de analiză – Full Analysis Set (FAS) – definită prin totalitatea pacienților randomizați în diferitele brațe de tratament.

Studiul a fost conceput pentru a demonstra superioritatea tofacitinib 10 mg x 2/zi față de placebo, din punct de vedere al remisiunii și al cicatrizării mucoasei după 8 săptămâni de tratament.

Utilizarea de măsurători multiple: metodă de management al creșterii riscului alfa printr-o procedură secvențială ierarhizată.

Ipoteza absenței efectului tratamentului între tofacitinib 10 mg x 2/zi și placebo a fost testată la săptămâna 8 în ceea ce privește remisiunea (criteriu de evaluare principal). Dacă acest test era semnificativ, ipoteza absenței efectului tratamentului între tofacitinib 10 mg x 2/zi și placebo era testată în ceea ce privește cicatrizarea mucoasei (criteriu de evaluare secundar).

Astfel, semnificația statistică putea fi revendicată pentru principalul criteriu de evaluare secundar numai dacă efectul tratamentului era, de asemenea, semnificativ pentru criteriul principal de eficacitate. Celelalte criterii de eficacitate au fost apoi analizate fără ajustare pentru teste multiple.

Comparația între grupurile de tratament în ceea ce privește remisiunea și cicatrizarea endoscopică a mucoasei a fost efectuată cu ajutorul unui test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de administrarea unui tratament cu inhibitori de TNF înainte de înrolarea în studiu, utilizarea de corticoizi la înrolarea în studiu și regiunea geografică. Au fost efectuate analize de sensibilitate, utilizând ultima valoare observată (LOCF) și analizând cazurile observate. Datele lipsă pentru criteriile de eficacitate binare au fost înlocuite după metoda imputării nerespondenților (NRI).

Criteriul de evaluare principal: remisiunea la 8 săptămâni

În cadrul studiilor OCTAVE 1 și OCTAVE 2, procentul de pacienți cu remisiune13 a fost mai mare în grupul tofacitinib 10 mg x 2/zi decât în grupul placebo la 8 săptămâni de tratament.

	Studiu	tofacitinib 10 mg x 2/zi	Placebo	Diferența față de placebo (Î	p
Remisiune N (%)	**OCTAVE 1 N=598**	88 (18,5)	10 (8,2)	10,3 (4,3; 16,3)	0,0070
	OCTAVE 2 N=541	71 (16,6)	4 (3,6)	13,0 (8,1; 17,9)	0,0005

Criteriul de evaluare secundar ierarhizat: cicatrizarea mucoasei la săptămâna 8

Conform procedurii secvențiale ierarhizate, întrucât a fost evidențiată o diferență în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, criteriul de evaluare a cicatrizării mucoasei la săptămâna 815 a fost, de asemenea, analizat. În cadrul studiilor OCTAVE 1 și OCTAVE 2, procentul de pacienți cu cicatrizare a mucoasei a fost mai mare în grupul tofacitinib decât în grupul placebo la 8 săptămâni de tratament:

	Studiu	tofacitinib 10 mg x 2/zi	Placebo	Diferența față de placebo (Î	Valoare p
Cicatrizarea mucoasei N (%)	**OCTAVE 1**	149 (31,3)	19 (15,6)	15,7 (8,1; 23,4)	0,0005
	OCTAVE 2	122 (28,4)	13 (11,6)	16,8 (9,5; 24,1)	0,0002

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Studiul OCTAVE Sustain

OCTAVE Sustain	
Tip de studiu	**Studiu de superioritate** de fază 3, controlat față de placebo, randomizat, dublu-orb,
Data și durata studiului	Prima vizită a primului pacient: 20.07.2012. Ultima vizită a ultimului pacient: 27.05.2016. Durata tratamentului: 53 de săptămâni, criteriile de eficacitate fiind evaluate la săptămâna 24 și la săptămâna 52. Durata urmăririi după tratament (pentru pacienții care nu au participat la studiul în regim deschis OCTAVE Open): 4 săptămâni.
Obiectivul studiului	Evaluarea eficacității și tolerabilității tofacitinib ca tratament de menținere la pacienții cu colită ulcerativă activă moderată până la severă.
METODĂ	
Principalele criterii de includere	- Pacienți adulți cu CU incluși în studiile de inducție (OCTAVE 1 ou OCTAVE 2), care au înregistrat răspuns clinic (criteriu secundar al acestor studii) la săptămâna 8.
Cadrul și locul studiului	196 de centre (31 de țări), dintre care 8 în Franța (19 pacienți).

Produse studiate	Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri: - grupul tofacitinib 5 mg: 5 mg x 2/zi - grupul tofacitinib 10mg: 10 mg x 2/zi - grupul placebo
Criteriu de evaluare principal	**Procentul de pacienți cu remisiune la săptămâna 52.**
Printre criteriile secundare	Criterii ierarhizate și analizate conform unei proceduri de management al riscului alfa: - procentul de pacienți cu cicatrizare a mucoasei la săptămâna 52. - la pacienții cu remisiune la includere, procentul de pacienți cu remisiune prelungită fără să primească corticoizi (timp de 4 săptămâni înainte de evaluare) la săptămânile 24 și 52. Alte criterii secundare (cu caracter exploratoriu), procentul de pacienți: - cu remisiune endoscopică la săptămânile 24 și 52 și remisiune endoscopică susținută. - cu remisiune la săptămânile 24 și 52 și remisiune susținută, la pacienții cu remisiune la includere. - cu răspuns clinic la săptămânile 24 și 52 și răspuns clinic susținut. - cu remisiune fără corticoizi la săptămânile 24 și 52 și remisiune susținută fără corticoizi, la pacienții tratați cu corticoizi la includere.

Mărimea eșantionului	Eșantionul inițial a putut fi calculat după finalizarea studiilor OCTAVE 1 și 2. În total, au fost randomizați 593 de pacienți, dintre care 179 de pacienți cu remisiune. Acest efectiv asigură: - o putere de cel puțin 90 % pentru detectarea unei diferențe de 17,5 % între grupuri din punct de vedere al procentului de pacienți cu remisiune (criteriul principal de evaluare) și cu cicatrizare a mucoasei, cu un prag de semnificație de 0,05 sau de 0,025. - O putere între 57 % și 63 % pentru detectarea unei diferențe de 17,5 % la săptămânile 24 și 52, din procentul de pacienți cu remisiune prelungită fără corticoizi, cu un prag de semnificație de 0,05 și o putere între 46 și 51 %, cu un prag de semnificație de 0,025. Aceste calcule ale puterii au fost stabilite sub ipoteza unei rate de răspuns sub placebo cuprinsă între 10 % și 15 % în ceea ce privește remisiunea la săptămâna 52, între 15 % și 20 % în ceea ce privește cicatrizarea mucoasei la săptămâna 52 și între 15 % și 20 % în ceea ce privește remisiunea prelungită fără corticoizi.
Metoda de randomizare	Randomizare 1:1:1: 593 pacienți în total - grupele tofacitinib 5 mg: 198 pacienți - grupele tofacitinib 10 mg: 197 pacienți - grupul placebo: 198 pacienți
Metoda de analiză a rezultatelor	Analiza principală pe populația totală de analiză – Full Analysis Set (FAS) – definită ca mai sus. Studiul a fost conceput pentru a demonstra superioritatea tofacitinib 5 mg și 10 mg față de placebo: - pentru criteriul de evaluare principal la săptămâna 52 - pentru criteriul de evaluare secundar reprezentat de cicatrizarea mucoasei la săptămâna 52 - pentru criteriul de evaluare secundar reprezentat de remisiunea prelungită fără corticoizi la săptămâna 24 și la săptămâna 52 la pacienții aflați în remisiune în momentul includerii în studiul de menținere OCTAVE Sustain Managementul creșterii riscului alfa legat de comparațiile multiple conform metodei lui Bonferroni (procedura testelor multiple iterative cu respingere secvențială bazată pe metoda lui Bonferroni). Datele lipsă pentru criteriile de eficacitate binare au fost înlocuite după metoda imputării nerespondenților (NRI).

Rezultate

Pacienții care au finalizat cele 8 săptămâni de tratament din cadrul studiilor OCTAVE 1 sau 2 și care au obținut răspuns clinic au fost incluși în studiul de menținere OCTAVE Sustain.

Un total de 593 de pacienți au fost randomizați din nou astfel: 198 de pacienți în grupul tofacitinib 5 mg x 2/zi, 197 de pacienți în grupul tofacitinib 10 mg x 2/zi și 198 în grupul placebo. În total, dintre cei 593 de pacienți incluși, 302 pacienți (51 %) au întrerupt participarea la studiu:

- în grupul tofacitinib 5 mg x 2/zi, 87 de pacienți (43,9 %) au întrerupt participarea la studiu: 4 pacienți (2,0 %) din cauza reacțiilor adverse, 70 pacienți (35,4 %) din cauza ineficacității tratamentului și 13 pacienți (6,6 %) din

motive nelegate de tratament.

- în grupul tofacitinib 10 mg x 2/zi, 70 de pacienți (37,5 %) au întrerupt participarea la studiu: 8 pacienți (4,1 %) din cauza reacțiilor adverse, 53 pacienți (27,0 %) din cauza ineficacității tratamentului și 9 pacienți (4,6 %) din motive nelegate de tratament.
- în grupul placebo, 145 de pacienți (73,2 %) au întrerupt participarea la studiu: 2 pacienți (1,0 %) din cauza reacțiilor adverse, 132 pacienți (66,7 %) din cauza ineficacității tratamentului și 11 pacienți (5,6 %) din motive nelegate de tratament.

Criteriul de evaluare principal: remisiunea la săptămâna 52

Procentul de pacienți cu remisiune a fost mai mare în grupul tofacitinib decât în grupul placebo la 52 de săptămâni de tratament:

Remisiune la 52 de săptămâni N (%)	tofacitinib		Placebo N=198		Diferența față de placebo (ÎI 95 %)	p
	N1	n (%)	N1	n (%)		
tofacitinib 5 mg x 2/zi N=198	198	68 (34,3)	198	22 (11,1)	23,2 (15,3; 31,2)	p<0,0001
tofacitinib 10 mg x 2/zi N=197	197	80 (40,6)	198	22 (11,1)	29,5 (21,4; 37,6)	p<0,0001

Criterii de evaluare secundare ierarhizate

Cicatrizarea mucoasei - procentul de pacienți cu cicatrizare a mucoasei a fost mai mare în grupul tofacitinib decât în grupul placebo la 52 de săptămâni de tratament:

Cicatrizarea mucoasei N (%)	tofacitinib	Placebo N=198	Diferența față de placebo (ÎI 95 %)	p
tofacitinib 5 mg x 2/zi	74 (37,4)	26 (13,1)	24,2 (16,0; 32,5)	< 0,0001
tofacitinib 10 mg x 2/zi	90 (45,7)	26 (13,1)	32,6 (24,2; 41,0)	< 0,0001

Remisiunea susținută fără corticoizi: procentul de pacienți care a înregistrat o remisiune susținută fără corticoizi17 a fost mai mare în grupul tofacitinib decât în grupul placebo la 24 și la 52 de săptămâni de tratament, iar acest beneficiu a fost mai important în grupul de tratament cu 20 mg/zi:

Remisiunea susținută fără corticoizi	tofacitinib		Placebo N=198		Diferența față de placebo (ÎI 95 %)	p
	N1	n (%)	N1	n (%)		
tofacitinib 5 mg x 2/zi N=198	65	23 (35,4)	59	3 (5,1)	30,3 (17,4; 43,2)	p<0,0001
tofacitinib 10 mg x 2/zi N=197	55	26 (47,3)	59	3 (5,1)	42,2 (27,9; 56,5)	p<0,0001

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Institutul Naţional de Excelenţă în Sănătate şi Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul propriu raportul de evaluare a medicamentului Tofacitinib publicat în data de 28 noiembrie 2018.

În raportul NICE medicamentul Tofacitinib **este recomandat ca opțiune teraputică** pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Raportul de evaluare publicat pe site-ul autorității competente în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția având SMC 2122 publicat în data de 11 februarie 2019 prezintă **avizul favorabil rambursării** pentru medicamentul Tofacitinib având indicația menționată la punctul 1.9.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Raportul de evaluare a medicamentului Tofacitinib (A18-52) având indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania, fiind datat pe 28 noiembrie 2018. G-BA a însărcinat IQWIG cu evaluarea beneficiului DCI Tofacitinib in conformitate cu § 35a din Codul Social German (SGB) V. Evaluarea se bazează pe un dosar al firmei. Dosarul a fost transmis către IQWIG in data de 24.08.2018. Conform raportului, **nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar** al tofacitinibului in comparație cu terapia comparativa adecvata la pacienții adulți cu colita ulcerativă activa moderata pana la severa care au reacționat insuficient sau nu mai reacționează sau nu au tolerat o terapie convențională sau un medicament biologic.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Raportul Comitetului Federal Comun a publicat pe site-ul oficial german privind evaluarea medicamentului Tofacitinib pentru indicația precizată la punctul 1.9,fiind datat pe 21 februarie 2019. Conform acestuia, s-a acordat aviz pozitiv fără restricții fata de RCP prezentat de medicamentul Tofacitinib.

RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE

Ghidul clinic de Tratament și Management al Colitei Ulcerative publicat în februarie 2017 recomandă următoarele opțiuni terapeutice :

❖ colita ușoară- moderată

▪ mesalazina administrată topic (supozitor) este recomandată;

▪ clismele și spumele rectale sunt mai puțin eficiente (concentrația lor scade rapid);

▪ boala colonică stângă se tratează cu supozitoare cu mesalazină asociate cu un aminosalicilat oral

✓ sulfasalazin inhibă sinteza de prostaglandine proinflamatorii;

✓ mesalazina este mai bine tolerată comparativ cu sulfasalazina; 2 g/zi indic remisia și previn recidiva;

✓ budesonid cu eliberare prelungită, aprobată în anul 2013 de FDA pentru tratamentul colitei ulcerative active forma ușoară până la moderată, la pacienții adulți;

✓ spuma rectală cu budesonid a fost aprobată în octombrie 2014 pentru inducerea remisiunii în colita ulcerativă activă forma ușoară până la moderată, distală;

❖ colita acută ulcerativă severă (>6 mișcări ale intestinului cu hemoragie/zi, asociate cu pirexie, temperatura> 38 ° C, hemoglobinei <10,5 g/dl, ritm cardiac> 90 bpm, VSH> 30 mm/h, PCR>30) necesita spitalizare si tratament cu doze mari de corticosteroizi pe cale intravenoasă

▪ hidrocortizon 400 mg/zi sau

▪ metilprednisolon 60 mg/zi

▪ glucocorticoizi pentru inducerea remisiei, conform rezultatelor unei metaanalize;

▪ ciclosporina, tacrolimus – nu trebuie utilizați pe termen lung datorită nefrotoxicității;

▪ infliximab, adalimumab, golimumab în boala rezistentă la steroizi;

▪ vedolizumab, dacă nu se înregistrează răspuns adecvat, răspunsul s-a pierdut sau există intoleranță la un antagonist TNFα;

▪ tofacitinib pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic

❖ intervenția chirurgicală este considerată terapia finală, definitivă în colita ulcerativă

• de urgență în următoarele cazuri:

(1) megacolon toxic refractar la tratament medical,

(2) atac fulminant refractar la tratament medical,

(3) hemoragie colonică necontrolată,

• electivă

(1) dependența de steroizi pe termen lung,

(2) displazie sau adenocarcinom pe biopsia de screening,

(3) boală prezentă timp de 7-10 ani,

❖ tratament de întreținere – după atingerea remisiei, pentru a preveni recidiva

▪ azatioprină, 6-mercaptopurină,

▪ infliximab, golimumab- în continuarea terapiei de inducție cu infliximab sau golimumab,

▪ corticosteroizi cu eliberare lentă- budesonid,

▪ probiotice, Escherichia coli tulpina Nissle 1917, Bio-Three, un supliment de probiotice disponibil comercial (Enterococcus, T-110, C butyricum TO-A, B mesentericus TO-A.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Tofacitinib este compensat în **14** state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Croatia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Franța, Marea Britanie. Olanda, Suedia, Portugalia si Spania.

4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Prin adresa cu nr 5812C/11.08.2020 deținătorul autorizației de punere pe piață al medicamentului Xeljanz a solicitat DETM evaluarea conform Art (II, (1) din OMS 1353/2020 privind modificarea OMS 861/2014 publicat in Monitorul Oficial la data de 31.07.2020. Acesta a propus ca si comparator medicamentul cu DCI Vedolizumab.

Conform OMS 1301/500/2008, Vedolizumab se administrează *la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colita ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat*

răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα). Conform aceluiași ordin, **comparatorul** este definit ca - *un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz.* Astfel, medicamentul cu DCI Vedolizumab respecta prevederile privind definiția de comparator.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea publicată la 21 noiembrie 2018 cu modificările si completările ulterioare.

Calculul costului terapiei cu DCI Tofacitinib (DC Xeljanz)

Xeljanz 5 mg este conditionat sub forma de cutie cu 4 blistere Al/PVC/Al x 14 comprimate filmate avand un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 3.396,65 lei, cu un cost de 60,65 lei/UT.

Conform RCP **Xeljanz 5 mg** comprimate filmate, *în tratamentul colitei ulcerative activa forma moderată până la severă activa, în faza de inducţie doza recomandată este de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni.*

După iniţierea tratamentului, doza recomandată pentru tratamentul de menținere este de tofacitinib 5 mg, administrat pe cale orală de două ori pe zi.

Costul anual al terapiei cu Xeljanz 5 mg este de **50.946** Lei (60,65x4x7zilex8saptamani+60,65x2x7zilex44saptamani).

Conform RCP Xeljanz 5 mg **comprimate filmate**, *unii pacienţi* care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.

În această situație, costul anual al terapiei cu Xeljanz 5 mg este de **57.738,8 lei** (4x60,65x7x16+2x60,65x7x36).

Calculul costului terapiei cu DCI Vedolizumabum (DC Entyvio)

Vedolizumabum

Entyvio 300 mg este condiționat sub formă de cutie x 1 flacon x 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 7867,89 lei .

Conform RCP Entyvio, *pentru tratamentul colitei ulcerative, regimul de administrare recomandat pentru*

Entyvio este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile zero, doi şi şase şi ulterior o dată la opt săptămâni.

Costul anual utilizând Entyvio este **62943,12 lei** (7867,89 Lei x 8 administrări).

,,Continuarea tratamentului la pacienţii cu colită ulcerativă trebuie reevaluată cu atenţie dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Unii pacienţi care au prezentat o diminuare a răspunsului la tratament pot avea beneficii în urma creşterii frecvenţei de administrare la Entyvio 300 mg administrat o dată la patru săptămâni.,,

În aceste condiţii, costul anual utilizând Entyvio este **102.282,57 lei** (7867,89 lei x 13 administrări).

Comparând costurile celor două terapii (schemele de administrare cu frecvență crescută), se constată că administrarea de Xeljanz generează economii de **-19,06%,** determinând un **impact bugetar negativ** față de comparator. De asemenea, administrarea Tofacitinib se realizează pe cale orală, degrevând astfel sistemul de sănătate de servicii medicale realizate în spital.

PUNCTAJ

5.1. Eșec la terapia anterioară cu imunosupresoare, cortocosteroizi și anti-TNFα

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1.ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important	**15**
2.ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - raport publicat, fără restricții față de RCP **2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea pentru indicația menționată la punctul 1.9.**	**15**
2.3. IQWIG/G-BA - nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar	**0**
3.Statutul de compensare al DCI Tofacitinib în statele membre ale UE 14- țări	**25**
4.Costurile terapiei	
Impactul bugetar fata de comparator	**30**
TOTAL PUNCTAJ	**85 puncte**

5.2. Pacienți naivi la tratamentul cu anti-TNFα, cu eşec la terapia anterioară cu imunosupresoare și cortocosteroizi

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
5. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic insuficient	**0**
6. ETM bazată pe cost-eficacitate	
6.1. NICE - raport publicat, fără restricții fata de RCP **6.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea pentru indicația menționată la punctul 1.9.**	**15**
6.3. IQWIG/G-BA - nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar	**0**
7. Statutul de compensare al DCI Tofacitinib în statele membre ale UE - 14 țări	**25**
8. Costurile terapiei	
Impactul bugetar fata de comparator	**30**
TOTAL PUNCTAJ	**70 puncte**

5. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat prin O.M.S. nr. 1353/31.07.2020 « *în situaţia în care, pentru aceeaşi indicaţie menţionată în RCP, la momentul depunerii documentaţiei în vederea evaluării, un medicament aferent unei DCI noi sau un medicament corespunzător unei DCI compensate cu extindere de indicaţie, pentru care documentaţia a fost depusă în vederea evaluării pe tabelul nr. 4, 4[1] sau tabelul nr. 7 din anexa nr. 1 la ordin, se administrează în două sau mai multe scheme terapeutice sau în două sau mai multe linii de tratament pe aceeaşi indicaţie şi acelaşi segment/subgrup populaţional, decizia de includere necondiţionată se emite doar în situaţia în care, pentru toate schemele terapeutice/liniile de tratament aferente acelei indicaţii se obţine punctajul necesar admiterii necondiţionate în Listă. <u>În celelalte cazuri se va emite o decizie de includere condiţionată pentru toate schemele terapeutice/liniile de tratament</u>. Pentru a fi aplicată această metodologie, schemele de tratament sau liniile de tratament trebuie să fie incluse concomitent în RCP; în cazul în care medicamentului i se adaugă, ulterior depunerii documentaţiei în vederea evaluării, o nouă schemă terapeutică/linie de tratament ca urmare a aprobării Agenţiei Europene a Medicamentului după obţinerea APP iniţial, aceasta va fi evaluată în cadrul procedurii de "adăugare".* »

Astfel, medicamentul cu **DCI Tofacitinib** întrunește punctajul de **admitere condiţionată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Tofacitinib indicat în *tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.*

Raport finalizat in data de: 17.08.2020

Director DETM
Dr. Farm Pr. Felicia Ciulu-Costinescu