

# *Xeljanz (tofacytynib)*

*w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów  
o przebiegu agresywnym*

***Analiza ekonomiczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2017**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 września 2017

## Spis treści

Streszczenie .....	5
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. ....	10
Wykaz skrótów .....	12
1. Analiza ekonomiczna .....	14
1.1. Wstęp .....	15
1.2. Cel analizy .....	16
1.3. Problem decyzyjny .....	17
1.3.1. Populacja .....	17
1.3.2. Oceniana interwencja.....	18
1.3.3. Komparatory.....	18
1.3.4. Wyniki zdrowotne .....	21
1.3.5. Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	21
1.4. Metodyka analizy ekonomicznej .....	23
1.4.1. Strategia analityczna .....	23
1.4.2. Technika analityczna .....	24
1.4.3. Analiza progowa .....	24
1.4.4. Perspektywa analizy .....	26
1.4.5. Horyzont czasowy.....	27
1.4.6. Dyskontowanie .....	29
1.4.7. Model ekonomiczny .....	30
1.4.8. Charakterystyka populacji docelowej w modelu.....	32
1.4.9. Analiza kosztów .....	33
1.4.10. Walidacja modelu.....	43
1.5. Zestawienie założeń przyjętych w analizie ekonomicznej.....	45
1.6. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność tofacytynibu .....	48
1.6.1. Metodyka .....	48
1.6.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	51
1.7. Wyniki analizy podstawowej .....	65
1.7.1. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki analizy klinicznej).....	65
1.7.2. Zestawienie oszacowań kosztów.....	66

1.8.	Wyniki analizy wrażliwości; warianty z RSS i bez RSS.....	73
1.9.	Wyniki analizy progowej; warianty z RSS i bez RSS .....	83
1.10.	Ograniczenia analizy .....	86
1.11.	Dyskusja.....	88
1.12.	Wnioski końcowe .....	93
2.	Piśmiennictwo .....	94
3.	Załączniki .....	102
3.1.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	103
3.2.	Adresy stron internetowych zawierających informacje o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce.....	104
3.3.	Informacje o warunkach refundacji leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych .....	105
3.4.	Informacje NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce .....	108
3.5.	Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie lekowym leczenia RZS oszacowane w oparciu o najaktualniejsze dane miesięczne .....	110
3.6.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu .....	111
3.7.	Spis tabel .....	114
3.8.	Spis wykresów .....	115

## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

#### Metodyka

W analizie klinicznej (AKL Xeljanz 2017) wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem oraz komparatorami (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, tocilizumab, rytuksymab) w ocenie kluczowych punktów końcowych. W związku z powyższym analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie porównano koszty związane z leczeniem jednego pacjenta w horyzoncie czasowym analizy, w przypadku zastosowania tofacytynibu oraz każdego z komparatorów (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, tocilizumab, rytuksymab). Wszystkie komparatory są aktualnie finansowane przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego leczenia RZS o przebiegu agresywnym. Oprócz kosztów poszczególnych leków stosowanych w programie, oszacowano średni koszt leczenia pacjenta w ramach programu, ważony aktualnymi udziałami poszczególnych produktów w łącznej liczbie leczonych pacjentów (dane NFZ za 2016 rok).

Przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy na podstawie średniego czasu leczenia inhibitorami TNF w Polsce w ramach programu lekowego (Tlustochowicz 2015).

Uwzględniono koszty kwalifikacji do leczenia, podania leków, koszty leków oraz monitorowania przebiegu leczenia. W związku z brakiem istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz brakiem istotnych różnic w odsetkach stosują-

cych leki towarzyszące, nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych ani kosztów leków towarzyszących (np. metotreksatu), gdyż są to koszty nieróżniące, więc ich oszacowanie nie wniosłoby istotnej informacji do wyników analizy.

Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Uwzględnione koszty są kosztami pokrywanymi w całości przez NFZ, pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Wyniki przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) są zatem tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

Przyjęto dyskontowanie kosztów na poziomie 5% w skali roku, gdyż horyzont czasowy przekracza 1 rok.

Częstotliwość podań leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych. Założono, że w przypadku leków podawanych w formie wlewu dożylnego (infliksymab, tocilizumab, rytuksymab), każdorazowe podanie będzie miało miejsce w ramach hospitalizacji jednodniowej. W przypadku pozostałych leków przyjęto, że w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej pacjent otrzymuje liczbę dawek odpowiadającą 12-tygodniowej terapii.

Średnią masę ciała niezbędną do wyznaczenia dawki infliksymabu i tocilizumabu przyjęto w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące chorych na RZS.

Koszty jednostkowe kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania przyjęto w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ, realizowane od dnia 1 października 2017 r. gdy wejdzie w życie zmiana warunków rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej.

cenę jednostkową produktu leczniczego Xeljanz przyjęto na poziomie wnioskowanych warunków objęcia refundacją: [REDACTED]

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

Proponowany jest instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w ramach którego

[Redacted text]

Kwoty refundacji za opakowania jednostkowe przyjęto na poziomie średniej z ostatnich sześciu miesięcy, tj. z okresu 12.2016-05.2017 (średnia miesięczna kwota refundacji za opakowanie jednostkowe ważona miesięcznymi liczbami zrefundowanych opakowań), gdyż w okresie tym nie występowały znaczące wahania jednostkowych kwot refundacji w skali poszczególnych miesięcy. Jedynie w przypadku produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) przyjęto średnią kwotę z okresu 01.2017-05.2017, zdecydowanie niższą od kwot z okresu 01.2016-12.2016; niższa kwota może mieć związek z faktem, że od 01.2017 obowiązuje nowy okres obowiązywania decyzji o refundacji dla tego produktu leczniczego. Przyjęte źródło stanowi podstawę do wyliczenia realnych kosztów refundacji (uwzględniających m.in. instrumenty dzielenia ryzyka).

Przeprowadzono analizę wrażliwości przedstawiającą wyniki obliczeń przy założeniu alternatywnych danych i założeń.

W ramach analizy progowej wyznaczono koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), dla którego w horyzoncie czasowym analizy całkowity koszt związany ze stosowaniem tofacytynibu równy jest całkowitym kosztom związanym ze stosowaniem komparatora.

### Wyniki

**K**oszty kwalifikacji (338 zł) oraz monitorowania (1 150 zł) są identyczne dla każdego leku, co wynika z faktu, że kwalifikacja dotyczy każdego pacjenta, a więc koszt kwalifikacji generowany jest przed rozpoczęciem leczenia; koszt monitorowania rozliczany jest w formie ryczałtu rocznego zatem przy równej długości leczenia koszty monitorowania są równe.

### Koszty stosowania komparatorów

Koszty 18-miesięczne stosowania komparatorów w przeliczeniu na jednego pacjenta:

- aktualna praktyka (średni koszt ważony udziałem danego leku w liczbie leczonych pacjentów z RZS) – 61,5 tys. zł, koszty leków – 56,8 tys. zł; koszt podania – 3,2 tys. zł;
- największy koszt wiązał się z tocilizumabem, stosowanym u 23,8% pacjentów – 69,2 tys. zł (podanie: 9,6 tys. zł; lek: 58,2 tys. zł);
- najmniejszy koszt wiązał się infliksymabem, stosowanym u 3,1% pacjentów – 32,5 tys. zł (podanie: 5,3 tys. zł; lek: 25,8 tys. zł);
- adalimumab, stosowany u 24% pacjentów – 66,2 tys. zł (podanie: 747 zł; lek: 63,9 tys. zł);
- etanercept, stosowany u 23,9% pacjentów – 58,9 tys. zł (podanie: 747 zł; lek: 56,6 tys. zł);
- golimumab, stosowany u 6,7% pacjentów – 61,6 tys. zł (podanie: 747 zł; lek: 59,4 tys. zł);
- certolizumab pegol, stosowany u 8,8% pacjentów – 45,9 tys. zł (podanie: 747 zł; lek: 43,7 tys. zł);
- rytuksymab, stosowany u 9,7% pacjentów – 60,8 tys. zł (podanie: 2,9 tys. zł; lek: 56,4 tys. zł).

### Koszt stosowania tofacytynibu wariant z instrumentem dzielenia ryzyka (z RSS)

Koszty stosowania tofacytynibu oszacowano na

[Redacted text]

[Redacted text block]

**Koszt stosowania tofacytynibu wariant bez instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)**

Koszty stosowania tofacytynibu oszacowano na poziomie [Redacted text]

[Redacted text block]

**Wyniki analizy wrażliwości**

[Redacted text block]

**Wyniki analizy progowej**

W ramach analizy podstawowej wyznaczono następujące progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz dla poszczególnych porównań:

## Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Xeljanz jest opłacalne ekonomicznie.

Aktualnie w Polsce lekami biologicznymi leczonych jest 1,6% chorych na RZS.

Wprowadzenie nowych cząsteczek o nowym mechanizmie działania stanowiłoby niezwykle ważne poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie biologiczne (*unmet need*). Dla zapewnienia optymalnej kontroli choroby ważne jest aby wprowadzić do praktyki klinicznej innowacyjne cząsteczki o nowych mechanizmach działania w związku z ograniczoną skutecznością terapii w przypadku pierwotnej lub wtórnej nieskuteczności terapii lekami biologicznymi.

Tofacytynib (Xeljanz) jest silnym inhibitorem kinaz z rodziny JAK. Stanowi przykład celowanej cząsteczki syntetycznej, nie stanowi więc leku biologicznego (*ChPL Xeljanz*). Może to skutkować mniejszą immunogennością substancji czynnej w porównaniu z lekami działającymi w innych mechanizmach, czego wynikiem jest mniejszy odsetek produkowanych przeciwciał, które zmniejszają efektywność terapii poprzez eliminację substancji czynnych z ustroju. Aspekt immunogenności jest szczególnie ważny w przypadku chorób przewlekłych

i konieczności przyjmowania leków do końca życia. W związku z większą immunogennością leki biologiczne wraz z upływem czasu tracą swoją pierwotną skuteczność, podczas gdy skuteczność tofacytynibu utrzymuje się przez dłuższy czas.

Skuteczność tofacytynibu widoczna jest już po dwóch tygodniach od podania pierwszej dawki (badania kliniczne włączone do analizy klinicznej *AKL Xeljanz 2017*) podczas gdy efekty działania leków biologicznych widoczne są dopiero po około 3 miesiącach. Szybki efekt terapeutyczny może znaleźć bezpośrednie przełożenie na *compliance* (przestrzeganie zaleceń dotyczących schematu dawkowania) pacjenta, jego zdolność do samoobsługi, powrót do codziennej sprawności psychoruchowej i pracy zawodowej.

Ważne jest również, że wprowadzenie finansowania tofacytynibu, jako pierwszej terapii stosowanej doustnie otworzy dostęp do preferowanej formy terapii dla wielu pacjentów i lekarzy. Doustna droga podania stanowić będzie bardzo dogodną opcję terapeutyczną w świetle wymagań jakie stawia stosowanie leków biologicznych. Podanie leków dostępnych w formie wlewow dożylnych (infliksimab, rytuksymab, tocilizumab) wymaga hospitalizacji. Stosowanie leków dostępnych w formie wstrzyknięć podskórnych (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab) wymaga (1) przeszkolenia pacjenta w zakresie samodzielnego aplikowania leku, (2) przechowywania leków w lodówce oraz (3) ogrzania do temperatury pokojowej przed zaaplikowaniem.

Oprócz kwestii finansowych ważnym aspektem ograniczającym dostępność od programu lekowego leczenia RZS jest czasochłonność obsługi administracyjnej programu, na co zwróciła uwagę część ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym (*BIA Xeljanz 2017*). Tofacytynib dostępny w formie tabletek przyjmowany jest samodzielnie przez pacjentów, co może wpłynąć na zmniejszenie czasu pracy personelu medycznego w związku z podaniem lub wydaniem leków w programie lekowym. Zaoszczędzony czas będzie mógł zostać wykorzystany do leczenia dodatkowych pacjentów.

Zwiększenie dostępności do skutecznych i bezpiecznych terapii o dogodnej drodze podania



w formie tabletek, spotka się z pozytywnym odbiorem wśród pacjentów jak i lekarzy specjalistów.

## Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	---
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.7 (od str. 65)
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.8 (od str. 73)
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.6 (od str. 48)
2. Analiza podstawowa zawiera:	---
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.7 (od str. 65)
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.7 (od str. 65)
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.7 (od str. 65)
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy (zobacz § 5. pkt 3.)
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy (zobacz § 5. pkt 3.)
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy (zobacz § 5. pkt 3.)
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Tabela 9, str. 46.
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.4 (od str. 23)
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Opis modelu przedstawiono w rozdziale 1.4.7 (od str. 30). Model został wykonany w skoroszycie kalkulacyjnym Microsoft Excel Office 2010 i stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz.
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Rozdział 1.7 (od str. 65)
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w	Rozdział 1.9 (od str. 83)

Kryterium	Miejsce w dokumencie
ust. 2 pkt 4.	
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	---
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.7 (od str. 65), 1.8 (od str. 73) oraz 1.9 (od str. 83)
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.7 (od str. 65), 1.8 (od str. 73) oraz 1.9 (od str. 83)
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	---
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Nie dotyczy (nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3)
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy (nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3)
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy (nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3)
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 1.4.6 (od str. 29)
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Nie dotyczy (w analizie minimalizacji kosztów użyteczności nie są uwzględniane)
9. Analiza wrażliwości zawiera:	---
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.5 (od str. 45)
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.5 (od str. 45)
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.8 (od str. 73)
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	---
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 1.4.4 (od str. 26)
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 1.4.4 (od str. 26)
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.4.5 (od str. 27)
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.6 (od str. 48)

## Wykaz skrótów

<b>ACR</b>	<i>The American College of Rheumatology; Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne. Organizacja medyczna lekarzy, pracowników służby zdrowia i naukowców, zajmujących się reumatologią i chorobami reumatycznymi.</i>
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>amp.-strz.</b>	amputkostrzykawka
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>art.</b>	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
<b>bd</b>	brak danych
<b>CER</b>	certolizumab pegol
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i> )
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (ang. <i>credibility interval</i> )
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i> )
<b>csDMARDs</b>	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>classical synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )
<b>CUA</b>	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>DAS28-OB</b>	wskaźnik aktywności choroby (ang. <i>Disease Activity Score</i> ), uwzględniający stan 28 stawów i OB (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> ); DAS28-ESR
<b>DDD</b>	określona dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DMARDs</b>	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz europejski oceny jakości życia (ang. <i>5-Dimension Euro – Quality of Life Questionnaire questionnaire</i> )
<b>ETN</b>	etanercept
<b>GOL</b>	golimumab
<b>HAQ-DI</b>	kwestionariusz oceny stanu zdrowia; wyznaczany na jego podstawie wskaźnik niepełnosprawności (ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i> )
<b>HCQ</b>	hydroksychlorochina
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>INF</b>	infliksymab
<b>iv</b>	dożylnie (ang. <i>intravenously</i> )
<b>JAK</b>	Kinazy Janusowe (ang. <i>Janus kinases</i> )
<b>kaps</b>	kapsułka/kapsułki
<b>kg</b>	kilogram
<b>KRW</b>	won południowokoreański; jednostka walutowa Korei Południowej
<b>LEF</b>	leflunomid

LY	lata życia (ang. <i>life years</i> )
mc	masa ciała
mg	miligram
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
ml	mililitr
MME	miesięczne wydatki medyczne (ang. <i>monthly medical expenditure</i> )
mono	monoterapia
MTX	metotreksat
n	liczba pacjentów / liczebność badanej grupy
nd	nie dotyczy
OB	odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i> )
PBO	placebo
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	program lekowy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
r	rok
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
sc	podskórnice (ang. <i>subcutaneously</i> )
SSZ	sulfasalazyna
tabl.	tabletki
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
TOC	tocilizumab
TOFA	tofacytynib
ust.	ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
WTP	gotowość do zapłaty (ang. <i>willingness to pay</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

## 1.1. Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się symetrycznymi dolegliwościami stawowymi i pozastawowymi (w tym powikłaniami układowymi), przy czym mogą występować okresy remisji i zaostrzeń. W przebiegu RZS dochodzi do destrukcji chrząstki stawowej oraz nadżerek kości, co prowadzi do zniekształcenia i upośledzenia funkcji stawów. RZS bywa częstą przyczyną niepełnosprawności, postępującego inwalidztwa i przedwczesnej śmierci (*Kłak 2016, Koligat 2014, Raciborski 2015*). U powyżej 70% chorych na serododatnie RZS w ciągu 2 lat dochodzi do destrukcji stawów, po 5 latach około 50% chorych traci zdolność do pracy, po 10 latach blisko 100%. Chorzy żyją około 7 lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej ze względu na zmiany pozastawowe (*Filipowicz-Sosnowska 2016, Aletaha 2009*).

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) podają, że w 2016 roku liczba dorosłych pacjentów w Polsce z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (ICD-10 M05/M06) wyniosła 252 tys. przypadków (0,7% populacji ogólnej), przy czym roczny wzrost liczby chorych kształtuje się na poziomie 3 tys. – 6 tys. pacjentów (*RoActemra AWA 2017*).

Pierwszym leczeniem z wyboru są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) oraz glikokortykosteroidy. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji należy rozważyć zastosowanie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (abatacept, rytuksymab, tocilizumab, clazakizumab, sarilumab, sirukumab), inhibitorów TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), a także leków biopodobnych oraz inhibitorów kinaz Janusowych (baricytynib, tofacytynib) (*EULAR 2017*). W warunkach polskich w aktualnym programie lekowym leczenia RZS refundacji podlegają następujące leki: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab.

W ciągu ostatnich lat rokowanie w przypadku RZS uległo znacznej poprawie. Przed wprowadzeniem do leczenia metotreksatu (lata '80 XX wieku) schorzenie to wiązało się z wysokimi wskaźnikami znacznej niepełnosprawności, szybkim postępem choroby, znaczną śmiertelnością (zwłaszcza w młodym wieku) (*Scott 1987*). Postęp terapii, włączając leczenie celowane, poprawił sytuację chorych. Obserwowana jest poprawa jakości życia chorych, większa aktywność zawodowa pacjentów oraz wydłużenie czasu do postępu upośledzenia funkcjonalnego (*Puolakka 2005*).

Na przestrzeni ostatnich lat również w Polsce wprowadzono finansowanie wielu biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby, co znacząco podniosło jakość leczenia. Pomimo tego aktualnie w programie lekowym leczonych jest około 4 tys. pacjentów (dane NFZ za 2016 rok), co odpowiada 1,6% liczebności wszystkich chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (*RoActemra AWA 2017, NFZ*).

14/03/2017). Szacuje się, że w innych krajach odsetek pacjentów leczonych lekami biologicznymi jest istotnie wyższy, wynosząc: 3% do 6% we Francji, 2% do 4% w Czechach, 9% do 19% w Hiszpanii oraz 11% do 23% w Szwecji i Anglii (*Stajszczyk 2013*).

U części pacjentów leczonych syntetycznymi lub biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby nie uzyskuje się odpowiedniej kontroli choroby, następuje utrata odpowiedzi na leczenie (wskutek nabycia oporności terapeutycznej) lub konieczne jest przerwanie albo zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (*EULAR 2017*). Wobec powyższego trwają prace nad nowymi cząsteczkami o odmiennych mechanizmach działania.

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem kinaz z rodziny JAK. Tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Powyższe skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. (*ChPL Xeljanz*)

Leki refundowane w ramach programu lekowego leczenia RZS są podawane w formie wstrzyknięć podskórnych lub wlewów dożylnych, podczas gdy tofacytynib (produkt leczniczy Xeljanz) dostępny jest w formie tabletek powlekanych, przyjmowanych doustnie, co może stanowić duże udogodnienie dla pacjentów (*Louder 2016*).

Dowody naukowe wskazują na brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tofacytynibu w porównaniu do biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (*AKL Xeljanz 2017*).

Wprowadzanie refundacji innowacyjnych terapii zazwyczaj pociąga za sobą zwiększenie wydatków finansowych płatnika. Dlatego równie ważnym, co wykazanie skuteczności oraz bezpieczeństwa, aspektem są koszty finansowania nowych terapii.

Niniejsza analiza służy ocenie kosztów leczenia jednego uśrednionego pacjenta przy zastosowaniu tofacytynibu z odniesieniem do kosztów leczenia lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego leczenia RZS (*PL B.33*.)

## 1.2. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o ciężkim nasileniu



u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

Niniejsza analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym – zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) – w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib).

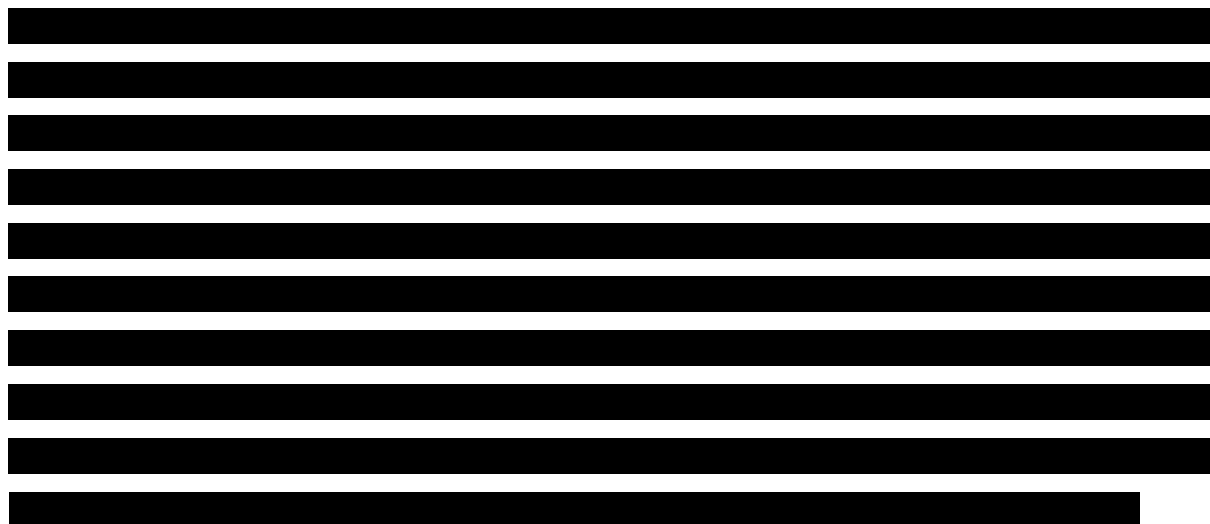
### 1.3. Problem decyzyjny

#### 1.3.1. Populacja

Charakterystyka produktu leczniczego Xeljanz w następujący sposób określa wskazania do stosowania:

*Produkt leczniczy XELJANZ w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX - methotrexate) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Produkt leczniczy XELJANZ może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie (...) (ChPL Xeljanz).*

Wnioskowane warunki finansowania produktu leczniczego Xeljanz są określone przez projekt programu lekowego *PL Xeljanz 2017*, który stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz.



Szczegółowy opis charakterystyki populacji docelowej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2017*).

Niniejsza analiza ekonomiczna odpowiada warunkom leczenia populacji zdefiniowanej przez projekt programu lekowego (PL Xeljanz 2017).

### 1.3.2. Oceniana interwencja

W analizie ekonomicznej oceniono efektywność kosztową stosowania tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w przedmiotowej populacji.

Tabela 1 przedstawia zestawienie podstawowych informacji o tofacytynie (droga podania, dawkowanie). Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Xeljanz 2017). Wnioskowane warunki finansowania przedstawiono w niniejszej analizie w rozdziale 1.3.5 (od str. 21).

Tabela 1. Zestawienie podstawowych informacji o tofacytynie (droga podania, dawkowanie).

Substancja	Nazwa handlowa leku refundowanego	Producent /podmiot odpowiedzialny	Droga podania	Dawkowanie (osoby dorosłe)	DDD wg WHO
tofacytynib	Xeljanz	Pfizer Limited	doustnie (tabletki)	10 mg (2× 5 mg) / dobę	10 mg <sup>1</sup>
Źródło danych:	wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu		charakterystyka produktu leczniczego		WHO

### 1.3.3. Komparatory

W zakresie doboru komparatorów analiza ekonomiczna jest spójna z analizą problemu decyzyjnego (APD Xeljanz 2017) i analizą kliniczną (AKL Xeljanz 2017).

W ramach analizy ekonomicznej porównano koszty stosowania tofacytynibu ze wszystkimi siedmioma lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” (MZ 28/08/2017; PL B.33.): adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, rytuksymabem i tocilizumabem.

W niniejszej analizie ekonomicznej jako komparator uwzględniono również tzw. uśrednioną praktykę kliniczną. Średni koszt aktualnej praktyki wyznaczono jako średni koszt komparatora na podstawie kosztu stosowania obecnie refundowanych leków, ważonego ich aktualnymi udziałami w liczbie leczonych pacjentów, oszacowanymi w analizie wpływu na budżet (BIA Xeljanz 2017).

Tabela 2 (str. 20) przedstawia zestawienie podstawowych informacji o komparatorach: nazwy substancji czynnych, udział w liczbie leczonych pacjentów, nazwy handlowe, podmioty odpowiedzialne,

<sup>1</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AA29](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA29), data dostępu 08.06.2017 r.

dawkowanie, drogi podania, grupy limitowe. Szczegółowy opis komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2017*).

Tabela 2. Zestawienie podstawowych informacji o komparatorach dla porównania z tofacytynibem (nazwy handlowe, podmioty odpowiedzialne, dawkowanie, grupy limitowe).

Substancja aktywna	Udział w liczbie pacjentów w programie lekowym RZS	Nazwa handlowa leku refundowanego	Producent / podmiot odpowiedzialny	Droga podania	Dawkowanie (osoby dorosłe) wg charakterystyki produktu leczniczego	DDD wg WHO	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
adalimumab	24,0%	Humira	AbbVie Ltd	wstrzyknięcie podskórne	40 mg co drugi tydzień	2,9 mg <sup>2</sup>	1050.1, blokery TNF - adalimumab	bezpłatny
etanercept	23,9%	Benepali	Samsung Bioepis UK Limited	wstrzyknięcie podskórne	Benepali: 50 mg raz w tygodniu	7 mg <sup>3</sup>	1050.2, blokery TNF - etanercept	bezpłatny
		Enbrel	Pfizer Limited		Enbrel: 25 mg dwa razy w tygodniu (alternatywnie: 1x50 mg/tydzień)			
golimumab	6,7%	Simponi	Janssen Biologics B.V.	wstrzyknięcie podskórne	50 mg tego samego dnia każdego miesiąca	1,66 mg <sup>4</sup>	1050.4, blokery TNF - golimumab	bezpłatny
infliksymab	3,1%	Inflectra	Hospira UK Limited	wlew dożylny	3 mg/kg mc. w tygodniach 0. 2. i 6. a następnie co 8 tygodni	3,75 mg <sup>5</sup>	1050.3, blokery TNF - infliksymab	bezpłatny
		Remicade	Janssen Biologics B.V.					
		Remsima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.					
certolizumab pegol	8,8%	Cimzia	UCB Pharma S.A.	wstrzyknięcie podskórne	Dawka nasycająca: 400 mg w tygodniach 0. 2. i 4. Dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie	14 mg <sup>6</sup>	1104.0, Certolizumab pegol	bezpłatny
tocilizumab	23,8%	RoActemra	Roche Registration Limited	wlew dożylny	8 kg mc. raz na cztery tygodnie	20 mg <sup>7</sup>	1106.0, Tocilizumab	bezpłatny
rytuksymab	9,7%	MabThera	Roche Registration Limited	wlew dożylny	1. cykl leczenia: 1 000 mg, w tygodniach 0. i 2. Kolejne cykle: nie wcześniej niż 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu	brak informacji <sup>8</sup>	1035.0, Rituximumab	bezpłatny
Źródło danych:	BIA Xeljanz 2017 (w oparciu o NFZ 14/03/2017, Stajszczyk 2013, RoActemra BIA 2017)		MZ 28/08/2017	charakterystyki produktów leczniczych	charakterystyki produktów leczniczych	WHO	MZ 28/08/2017	MZ 28/08/2017

<sup>2</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AB04](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AB04), data dostępu 08.06.2017 r.

<sup>3</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AB01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AB01), data dostępu 08.06.2017 r.

<sup>4</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AB06](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AB06), data dostępu 08.06.2017 r.

<sup>5</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AB02](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AB02), data dostępu 08.06.2017 r.

<sup>6</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AB05](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AB05), data dostępu 08.06.2017 r.

<sup>7</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AC07](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC07), data dostępu 08.06.2017 r.

<sup>8</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XC02](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC02), data dostępu 08.06.2017 r.



Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Xeljanz
DDD <sup>4</sup>	10 mg
Liczba DDD w opakowaniu	28 DDD (obliczone jako = 5 mg × 56 tabl. / 10 mg)
Cena hurtowa / DDD	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Poziom odpłatności <sup>5</sup>	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjent) <sup>5</sup>	0 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDACTED]
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i> )	[REDACTED]

<sup>0</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>1</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

<sup>2</sup> Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

[REDACTED]

<sup>4</sup> W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego *ChPL Xeljanz* oraz dane WHO ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd-index/?code=L04AA29](https://www.whocc.no/atc_ddd-index/?code=L04AA29), data dostępu 26.04.2017 r.)

<sup>5</sup> Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) dla leków refundowanych w ramach programów lekowych ustalona zostaje kategoria odpłatności „bezpłatnie”.

## 1.4. Metodyka analizy ekonomicznej

### 1.4.1. Strategia analityczna

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana *de novo* w oparciu o wnioski z przygotowanych wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej:

- w analizie problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2017*) zdefiniowano problem zdrowotny (populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (tofacytynib);
- w analizie klinicznej (*AKL Xeljanz 2017*), przeprowadzonej w formie przeglądu systematycznego, porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo interwencji i komparatorów; porównanie prowadziło do wniosku o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem i lekami aktualnie dostępnymi w ramach programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab; *PL B.33.*); w zakresie doboru komparatorów analiza ekonomiczna jest spójna z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną.

Wszystkie obliczenia na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono w dokumencie elektronicznym (dalej zwanym modelem) w całości stworzonym przez autorów niniejszej analizy. Model został opracowany w skoroszybie oprogramowania Microsoft® Office Excel® z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Model jest edytowalny pod względem danych wejściowych oraz powiązań pomiędzy danymi oraz obliczeniami. Model jest integralną częścią analizy ekonomicznej i stanowi załącznik do uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib). W modelu zawarto obliczenia zarówno dla niniejszej analizy ekonomicznej, jak i dla analizy wpływu na budżet w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Xeljanz (*BIA Xeljanz 2017*).

Analizę ekonomiczną wykonano według następujących aktualnych wytycznych:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

### 1.4.2. Technika analityczna

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, w ramach której oszacowane zostały koszty jakie generuje leczenie jednego pacjenta w horyzoncie czasowym analizy w przypadku zastosowania tofacytynibu oraz każdej z technologii opcjonalnych (komparatorów).

W analizie klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie pomiędzy tofacytynibem i komparatorami (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, tocilizumab, rytuksymab; *AKL Xeljanz 2017*) w ocenie kluczowych punktów końcowych DAS28 oraz SDAI tworzących kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego leczenia RZS. Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz wytycznymi *AOTMiT 2016*, w przypadku stwierdzenia w analizie klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*).

Analiza minimalizacji kosztów polega na porównaniu jedynie kosztów stosowania technologii medycznych. W odróżnieniu od analiz użyteczności kosztów oraz efektywności kosztów, w analizie minimalizacji kosztów nie jest przeprowadzane oszacowanie wyników zdrowotnych (lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość). Wyjątkiem jest wyszczególniona w wymaganiach minimalnych sytuacja, w której analiza kliniczna nie zawierałaby randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. W sytuacji tej wymagane byłoby oszacowanie wyników zdrowotnych na potrzeby przeprowadzenia analizy progowej. Szczegółowy opis metodologii przeprowadzenia analizy progowej przedstawiono w rozdziale 1.4.3 (str. 24).

### 1.4.3. Analiza progowa

Analiza progowa została przeprowadzona dla porównania z każdym komparatorem. Pierwszym etapem obliczeń w analizie progowej było wyznaczenie kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Xeljanz, dla której całkowite koszty związane ze stosowaniem tofacytynibu są równe kosztom całkowitym związanym ze stosowaniem komparatora. W drugim etapie kwotę refundacji pomniejszono o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu) oraz podatek VAT (8% od ceny zbytu netto), uzyskując w ten sposób cenę zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Xeljanz.



Powyżej opisana metodyka przeprowadzenia analizy progowej jest zgodna z wymaganiami minimalnym (MZ 02/04/2012).

### **Komentarz do zapisów art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*)**

Wymagania minimalne (art. 5 ust. 6; MZ 02/04/2012) nakładają obowiązek przeprowadzenia dodatkowej analizy progowej, jeśli spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3. ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*). W ramach dodatkowej analizy progowej analiza ekonomiczna powinna zawierać:

- 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;
- 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

Okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3. ustawy o refundacji dotyczą sytuacji, gdy analiza kliniczna „nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”.

Do analizy klinicznej (AKL *Xeljanz 2017*) włączono randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii pomiędzy dwiema grupami pacjentów:

- PBO+MTX: grupa kontrolna pacjentów, u których zastosowano standardową farmakoterapię (m.in. metotreksat) oraz opiekę medyczną, bez podawania tofacytynibu (podawano placebo);
- TOFA+MTX: grupa pacjentów, u których oprócz standardowej farmakoterapii oraz opieki medycznej zastosowano tofacytynib;

przy czym w skład farmakoterapii wchodziły metotreksat, glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne oraz leki obniżające stężenie lipidów; w skład opieki medycznej wchodziły wizyty ambulatoryjne

oraz inne procedury medyczne związane z podaniem leków oraz monitorowaniem przebiegu leczenia (m.in. badania diagnostyczne).

W warunkach polskich standardowa opieka medyczna (wizyty ambulatoryjne oraz badania diagnostyczne) jest finansowana ze środków publicznych; leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat; glikokortykosteroidy – np. prednizon, metyloprednizolon; leki przeciwmalaryczne – np. fosforan chlorochiny) podlegają refundacji (MZ 28/08/2017). W związku z powyższym należy uznać, że w grupie kontrolnej zastosowano technologie medyczne refundowane w warunkach polskich. Analiza kliniczna wykazała wyższość tofacytynibu nad grupą kontrolną w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (AKL Xeljanz 2017). Wobec powyższego analiza kliniczna zawierała randomizowane badania kliniczne, w których dowiedziono wyższości leku nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w leczeniu chorych na RZS. Zatem nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji. Wobec niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w niniejszej analizie ekonomicznej nie znajdują zastosowania zapisy art. 5 ust. 6 wymagań minimalnych (MZ 02/04/2012).

W analizie klinicznej (AKL Xeljanz 2017) wykazano wyższość tofacytynibu nad technologiami medycznymi (leki modyfikujące przebieg choroby: metotreksat; glikokortykosteroidy – np. prednizon, metyloprednizolon; leki przeciwmalaryczne – np. fosforan chlorochiny), w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Jednocześnie w niniejszej analizie jako komparatory przyjęto leki refundowane w ramach programu lekowego leczenia RZS, dla których nie wykazano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie w ramach analizy klinicznej (AKL Xeljanz 2017).

#### 1.4.4. Perspektywa analizy

Zgodne z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent). Koszty uwzględnione w niniejszej analizie są kosztami płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) są zatem równe oszacowaniom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

Leki finansowane w ramach programu lekowego leczenia RZS (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab) są dostępne dla pacjentów z kategorią odpłatności „bezpłatnie” (MZ 28/08/2017). Dla produktu leczniczego Xeljanz wnioskuje się o katego-

rię dostępności refundacyjnej w ramach programu lekowego. Koszty kwalifikacji do programu oraz badań diagnostycznych przeprowadzanych w ramach programu również pokrywa w całości płatnik publiczny (NFZ).

Program lekowy leczenia chorych na RZS (*PL Xeljanz 2017, PL B.33.*) dopuszcza następujące schematy leczenia:

- stosowanie leków (tofacytynib, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab, rytuksymab, tocilizumab) w skojarzeniu z metotreksatem

albo

- stosowanie leków w monoterapii (tofacytynib, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab) w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, przy czym w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem.

W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną nie różnił się znacząco pomiędzy grupą pacjentów leczonych tofacytynibem i grupami pacjentów leczonych komparatorami, w związku z czym koszty leczenia towarzyszącego nie byłyby istotnie różne pomiędzy grupami. Uwzględnienie nieróżniących kosztów towarzyszących nie wpłynęłoby istotnie na przedstawione w niniejszej analizie wyniki końcowe wyrażone jako różnica całkowitych kosztów leczenia pomiędzy tofacytynibem i każdym z komparatorów. Wobec powyższego koszty towarzyszące nie zostały uwzględnione.

W przypadku stosowania rytuksymabu zalecane jest aby na 30 minut przed każdym wlewem podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew (*ChPL MabThera*). W niniejszej analizie przyjęto, że zarówno rytuksymab jak i metyloprednizolon będą podane w czasie hospitalizacji, wobec czego przyjęto, że koszt metyloprednizolonu będzie wchodzić w skład kosztu hospitalizacji związanej z podaniem rytuksymabu.

#### 1.4.5. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) oraz wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) horyzont czasowy przyjęto na poziomie 18 miesięcy, zapewniającym ujęcie wszystkich różnic w skuteczności, bezpieczeństwie oraz kosztach pomiędzy tofacytynibem i komparatorami.

Według wymagań minimalnych horyzont czasowy powinien pozwolić na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami (art. 3 pkt 3 wymagań minimalnych), z doprecyzowaniem (w art. 4 ust. 2 pkt 3 wymagań minimalnych), że w przypadku analizy minimalizacji kosztów dopuszczalne jest przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej bez porównania wyników zdrowotnych. (MZ 02/04/2012)

Z kolei wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że w przypadku przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, gdy koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są niezmiennie w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego (np. 1 rok).

Schematy dawkowania leków stosowanych w ramach programu lekowego B.33. są stałe w czasie począwszy od 6. tygodnia terapii (poniżej przedstawiono dane z charakterystyk produktów leczniczych opisane już wcześniej w niniejszym dokumencie – zobacz Tabela 2, str. 20):

- rytuksymab podaje się w 0. i 2. tygodniu cyklu leczenia, kolejny cykl leczenia nie może być rozpoczęty wcześniej niż 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu;
- w podawaniu certolizumabu wyróżnia się dawkę nasycającą (400 mg w tygodniach 0. 2. i 4.) oraz dawkę podtrzymującą (200 mg co 2 tygodnie);
- infliksymab podaje się w tygodniach 0. 2. i 6., a następnie co 8 tygodni;
- dawkowanie tofacytynibu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu oraz tocilizumabu jest stałe w czasie, tj. dawki są przyjmowane ze stałą częstotliwością określoną w charakterystyce produktu leczniczego danego leku.

Zapisy programów lekowych (PL B.33 oraz PL Xeljanz 2017) nie pozwalają na jednoznaczne i precyzyjne oszacowanie długości horyzontu czasowego. Z jednej strony, czas leczenia w programie zależy od skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii (PL B.33.), z drugiej strony, zarówno aktualne zapisy programu lekowego leczenia chorych na RZS, jak i treść wnioskowanego programu lekowego leczenia tofacytynibem warunkują, że przy pierwszym podawaniu leku biologicznego czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy z następującym zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 programu lekowego dotyczącego RZS: „Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.” (PL B.33.)

W publikacji *Tłustochowicz 2015* przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy przebiegu leczenia 895 pacjentów chorych na RZS z 36 polskich ośrodków prowadzących leczenie w ramach programu

lekowego RZS. Analizowano dane z okresu od 2012 roku, dotyczące przebiegu terapii pacjentów leczonych lekami z grupy inhibitorów TNF (adalimumab, etanercept, infliksymab), których wizyta kontrolna (w ramach programu lekowego leczenia RZS) przypadła pomiędzy styczniem i czerwcem 2012 r. Zgromadzone zostały następujące informacje: wiek, płeć, czas trwania RZS, wcześniej i obecnie stosowane inhibitory TNF, czas leczenia oraz parametry związane ze skutecznością oraz bezpieczeństwem terapii. Średni czas leczenia inhibitorem TNF wyniósł 1,5 roku (18 miesięcy, tj. 78 tygodni). W związku z wykazaniem w analizie klinicznej (AKL Xeljanz 2017) brakiem istotnych statystycznie różnic w ocenie wyników zdrowotnych stanowiących podstawę oceny skuteczności leczenia w programie lekowym, można przyjąć, że długość leczenia inhibitorami TNF odpowiada długości leczenia zarówno tofacytynibem, jak i innymi lekami stosowanym w ramach programu lekowego.

Średni czas leczenia podany w publikacji *Tłustochowicz 2015* jest wartością odpowiadającą polskiej praktyce klinicznej w związku z czym czas ten został uwzględniony w niniejszej analizie ekonomicznej jako horyzont czasowy.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych długości horyzontu (założenia własne): dla krótszego 12-miesięcznego horyzontu (52 tygodnie) oraz dłuższego wynoszącego 24 miesiące (104 tygodnie).

#### 1.4.6. Dyskontowanie

Przyjęto stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5% w skali roku (*AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012*).

W związku z przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów, w której wyniki zdrowotne nie podlegają oszacowaniu, dyskontowanie wyników zdrowotnych nie miało zastosowania (zgodnie z *AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012*).

Dyskontowanie służy obliczeniu aktualnej wartości kosztu na podstawie jego wartości w przyszłości (np. koszt generowany w 5. roku stanowi mniejszą wartość bieżącą niż koszt generowany w 3. roku).

W modelu dyskontowanie polegało na przemnożeniu każdego z kosztu przez odpowiedni współczynnik według następującej reguły:

$$\text{Koszt tygodniowy zdyskontowany} = \frac{\text{koszt tygodniowy niezdykontowany}}{(1 + \text{stopa dyskontowa})^{\text{okres}}}$$

gdzie wartość „okres” wynosi 0 dla kosztów generowanych w pierwszym roku (pierwsze 52 tygodnie terapii) oraz 1 dla kosztów generowanych w drugim roku (od 53. do 104. tygodnia).

#### 1.4.7. Model ekonomiczny

Oszacowanie kosztów leczenia z zastosowaniem tofacytynibu oraz komparatorów przeprowadzono z wykorzystaniem prostego modelu ekonomicznego. W modelu możliwe jest przeprowadzenie obliczeń dla horyzontu wynoszącego maksymalnie 104 tygodnie (2 lata) od momentu rozpoczęcia leczenia tofacytynibem/komparatorem w ramach programu lekowego leczenia RZS.

Etanercept należy przyjmować w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz tygodniu; dawkowanie pozostałych leków dostępnych w programie lekowym B.33. obejmuje wielokrotności tygodnia (np. adalimumab należy przyjmować w dawce 40 mg co drugi tydzień). Wobec powyższego okresy tygodniowe odwzorowują schematy dawkowania. W modelu horyzont czasowy modelu został podzielony na tygodnie, w związku z czym koszty naliczane są tygodniowo.

Ze względu na krótki horyzont czasowy w modelu nie uwzględniono śmiertelności związanej z reumatoidalnym zapaleniem stawów ani śmiertelności z innych przyczyn.

W modelu wprowadzone zostały następujące dane wejściowe (użytkownik może wprowadzić nowe/alternatywne wartości):

- aktualne koszty jednostkowe leków (koszt 1 mg leku) oraz świadczeń związanych z podaniem leków (arkusz modelu „KosztyJednostkowe”);
- całkowity koszt kwalifikacji do programu (arkusz modelu „KosztyJednostkowe”);
- roczny koszt diagnostyki w ramach programu lekowego (arkusz modelu „KosztyJednostkowe”);
- stopa dyskontowa dla kosztów (arkusz modelu „Model-ustawienia”);
- charakterystyka pacjentów (średnia masa ciała) (arkusz modelu „Model-ustawienia”).

Arkusze modelu „Analiza ekonomiczna-obliczenia” zawiera kalkulację kosztów odrębnie dla każdego tygodnia horyzontu czasowego:

- dla każdego leku (tofacytynib oraz komparatory) użytkownik może zaznaczyć, w którym tygodniu podany/wydany zostanie dany lek, z wyróżnieniem czy podanie będzie miało miejsce w trybie ambulatoryjnym czy w ramach hospitalizacji;  
„zaznaczenie” podania leku w danym tygodniu polega na wpisaniu wartości „1” w komórkę odpowiadającą danemu trybowi podania/wydania (porada ambulatoryjna/hospitalizacja) w danym tygodniu;  
w modelu zaznaczone są tygodnie (wraz z trybem podania/wydania poszczególnych leków), na które przypadają podania każdego z leków zgodnie ze schematami dawkowania opisanymi

w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych, niemniej użytkownik może wprowadzać zmiany;

- na podstawie zaznaczenia tygodni oraz trybów podania automatycznie obliczony zostaje koszt podania/wydania danego leku w poszczególnych tygodniach;
- dla każdego leku (tofacytynib oraz komparatory) użytkownik może wpisać dawkę przyjętą przez pacjenta w kolejnych tygodniach;  
w modelu wprowadzone zostały dawki poszczególnych leków z wyróżnieniem każdego tygodnia terapii (maksymalnie 104 tygodnie), niemniej użytkownik może wprowadzać zmiany; w przypadku tofacytynibu przyjmowanego codziennie oraz leków przyjmowanych w okresach tygodniowych w modelu koszty naliczane są tygodniowo; w przypadku golimumabu przyjmowanego w dawce 50 mg tego samego dnia każdego miesiąca przyjęto dla uproszczenia, że początek terapii ma miejsce 1. dnia pierwszego miesiąca terapii, a każde następne podanie ma miejsce 1. dnia kolejnego miesiąca, przyjmując, że miesiąc zawiera średnio 30,44 dni<sup>9</sup>; wobec powyższego w modelu obliczono, w którym tygodniu od rozpoczęcia leczenia należy przyjąć golimumab;
- wpisane dawki zostają automatycznie przemnożone przez wprowadzone koszty jednostkowe, co pozwala na obliczenie kosztu refundacji danego leku w każdym z tygodni horyzontu czasowego;
- koszt kwalifikacji do programu lekowego jest kosztem naliczanym jednorazowo przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem/komparatorem; dla każdego leku (tofacytynib/komparator) koszt kwalifikacji jest identyczny;
- zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ koszt diagnostyki w ramach programu lekowego RZS jest rozliczony rocznym ryczałtem (NFZ 19/07/2017/4); w modelu przyjęto, że średni tygodniowy koszt diagnostyki równy jest ilorazowi ryczałtu rocznego i liczby tygodni w roku (tj. 52 tygodni/rok obliczone jako  $[365,25 \text{ dni/rok}]/[7 \text{ dni/tydzień}]$ ).

Opisane powyżej koszty generowane w kolejnych tygodniach są sumowane dla wybranego horyzontu czasowego (długość horyzontu czasowego wyrażoną w miesiącach można modyfikować w arkuszu „Model-ustawienia”) i przedstawiają koszt leczenia jednego pacjenta z perspektywy płatnika (NFZ).

Wyniki końcowe analizy ekonomicznej przedstawione są w modelu w arkuszu „Analiza ekonomiczna-WYNIKI”. Przedstawione zostały następujące wyniki:

<sup>9</sup> średnia liczba 30,44 dni w miesiącu została obliczona jako: 365,25 dni / 12 miesięcy w roku.

- koszty całkowite związane ze stosowaniem poszczególnych leków (tofacytynibu /komparatora) (koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta z perspektywy płatnika w horyzoncie czasowym);
- koszty szczegółowe (koszty kwalifikacji, podania/wydania, leków i diagnostyki) związane ze stosowaniem poszczególnych leków (koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta z perspektywy płatnika w horyzoncie czasowym);
- dla porównania z każdym komparatorem: inkrementalne koszty całkowite, obliczone jako różnica pomiędzy kosztem całkowitym związanym ze stosowaniem tofacytynibu i kosztem całkowitym związanym ze stosowaniem komparatora; (koszty w przeliczeniu na jednego pacjenta z perspektywy płatnika w horyzoncie czasowym);
- dla porównania z każdym komparatorem: inkrementalne koszty szczegółowe dla każdej kategorii kosztów (koszty kwalifikacji, podania/wydania, leków i diagnostyki), obliczona jako różnica pomiędzy kosztem szczegółowym związanym ze stosowaniem tofacytynibu i kosztem szczegółowym związanym ze stosowaniem komparatora; (koszty w przeliczeniu na jednego pacjenta z perspektywy płatnika w horyzoncie czasowym);
- wyniki analizy progowej dla porównania z każdym komparatorem, w ramach której obliczono koszt jednostkowy produktu leczniczego Xeljanz, dla którego koszt całkowity związany ze stosowaniem tofacytynibu równy jest kosztowi całkowitemu związanemu ze stosowaniem komparatora.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* model został skonstruowany w taki sposób, aby w przyszłości możliwe było porównanie wyników modelu (w zakresie zużycia zasobów) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp.).

#### 1.4.8. Charakterystyka populacji docelowej w modelu

W niniejszej analizie nie szacowano wyników zdrowotnych, w związku z czym nie było wymagane uwzględnienie wielu elementów charakterystyki populacji docelowej (np. średni wiek, płeć, wzrost, czas jaki upłynął od zdiagnozowania RZS, występowanie chorób współtowarzyszących). Jedynym elementem charakterystyki populacji znajdującym zastosowanie w niniejszej analizie była masa ciała, służąca wyznaczeniu dawkowania dwóch komparatorów – infliksymabu oraz tocilizumabu.

Średnią masę ciała przyjęto w oparciu o opracowanie *Niewada 2010*, w którym przedstawiono charakterystykę demograficzno-kliniczną oraz przebieg leczenia farmakologicznego chorych na RZS zarejestrowanych w „Ewidencji Pacjentów w Terapii Biologicznej RZS” (stan na dzień 28.04.2009) w Polsce. Badanie zostało przeprowadzone w okresie od 25.05.2009 do 22.06.2009, obejmując wszystkich



hospitalizowanych dorosłych pacjentów z RZS (łącznie 291 pacjentów), w 13 ośrodkach wybranych losowo. Dane zostały zgromadzone retrospektywnie z wykorzystaniem kwestionariusza ewidencyjnego. Badanie wykonane zostało przez firmę HUMANGRAPH sp. z o. o.; zleceniodawcą zlecenia była firma Abbott Laboratories Poland sp. z o. o. Opracowanie *Niewada 2010* zostało przygotowane na podstawie opracowania statystycznego sporządzonego przez firmę HUMANGRAPH sp. z o. o. Średnia masa ciała pacjenta wyniosła 70 kg (SD = 12,63 kg) (Tabela 4).

Tabela 4. Charakterystyka populacji docelowej uwzględniona w modelu.

Element charakterystyki populacji	Wartość (odchylenie standardowe)	Źródło
Średnia masa ciała	70 kg (SD = 12,63 kg)	<i>Niewada 2010</i>

#### 1.4.9. Analiza kosztów

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty:

- koszty kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego RZS;
- koszty jednostkowe leków: tofacytynib oraz leki aktualnie stosowane w ramach programu lekowego RZS;
- koszty jednostkowe podania leków;
- koszty jednostkowe monitorowania w ramach programu lekowego RZS.

W związku z brakiem istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz brakiem istotnych różnic w odsetkach stosujących leki towarzyszące, nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych ani kosztów leków towarzyszących, gdyż są to koszty nieróżniące, więc oszacowanie – wymagające wielu dodatkowych założeń oraz kalkulacji – nie wniosłoby istotnej informacji do wyników niniejszej analizy.

Wymagania minimalne wskazują, że „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych” (MZ 02/04/2012). Wobec powyższego w analizie uwzględniono aktualne ceny leków (tj. ceny technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnych).

W przypadku kosztów świadczeń związanych z kwalifikacją do leczenia, podaniem leków oraz monitorowaniem uwzględniono zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) realizowanych od dnia 1 października 2017 r. (NFZ 19/07/2017). Zarządzenie stanowi uregu-

lowanie kwestii zmiany wycen świadczeń, które to zmiany mają na celu m.in. pokrycie zwiększonych kosztów pracy wynikających z realizacji przepisów ustawy z dnia 22 lipca 2016 r. o zmianie ustawy o minimalnym wynagrodzeniu za pracę oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2016 r. poz. 1265). Uwzględnione wyceny obejmują zatem nadchodzące kompleksowe zmiany w systemie finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Szczegóły wyceny świadczeń przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 1.4.9.1. Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego RZS

Koszty kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego RZS wyznaczono w oparciu załącznik nr 2 (NFZ 19/07/2017/2) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r. (Tabela 5)

Tabela 5. Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego RZS.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Źródło
5.08.07.0000006	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	338,00 zł (koszt naliczany przed rozpoczęciem leczenia)	Załącznik nr 2 (NFZ 19/07/2017/2) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.

Koszt kwalifikacji wynoszący 338 zł (Tabela 5) jest kosztem jednorazowym przypadającym na jednego pacjenta, generowanym przed rozpoczęciem leczenia lekiem w ramach programu.

Przyjęto, że kwalifikacja do leczenia rozliczana jest w całości w formie zryczałtowanej i nie wymaga dodatkowej wizyty ambulatoryjnej lub hospitalizacji. Takie podejście jest zgodne z rozliczaniem świadczeń oraz z innymi analizami kosztów leczenia chorych na RZS<sup>10</sup>.

#### 1.4.9.2. Koszty jednostkowe leków: tofacytynib oraz leki aktualnie stosowane w ramach programu lekowego RZS

Koszty jednostkowe tofacytynibu ustalono na poziomie zgodnym z wnioskowanymi warunkami refundacji produktu leczniczego Xeljanz (zobacz rozdział 1.3.5, str. 21).

<sup>10</sup> analizy ekonomiczne dotyczące terapii RZS w ramach programu lekowego:  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/207/AW/207\\_AW\\_3\\_OT\\_4351\\_28\\_AE\\_Roactemra\\_05.11.2014.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/207/AW/207_AW_3_OT_4351_28_AE_Roactemra_05.11.2014.pdf) (data dostępu 11.09.2017 r.)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/001/AW/001\\_AW\\_DS\\_4351\\_01\\_Orencia\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/001/AW/001_AW_DS_4351_01_Orencia_AE.pdf) (data dostępu 11.09.2017 r.)

Koszty jednostkowe leków aktualnie stosowanych w ramach programu lekowego RZS ustalono w oparciu o analizę danych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań oraz kwoty refundacji w okresie od 01.2016 do 05.2017 (szczegółowe dane miesięczne dla każdego z leków przedstawiono w modelu – w arkuszu „DGL\_PL”; dane zagregowane przedstawiono w załączniku: zobacz Tabela 24, str. 108). Informacje opublikowane przez NFZ wskazują, iż rzeczywiste kwoty refundacji za opakowania jednostkowe leków uwzględnionych w analizie są niższe od limitów finansowania z obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (dane z obwieszczenia przedstawiono w załączniku: zobacz Tabela 23, str. 105), w związku z czym informacje z obwieszczenia nie zostały uwzględnione (jako nie odpowiadające realnym kosztom refundacji).

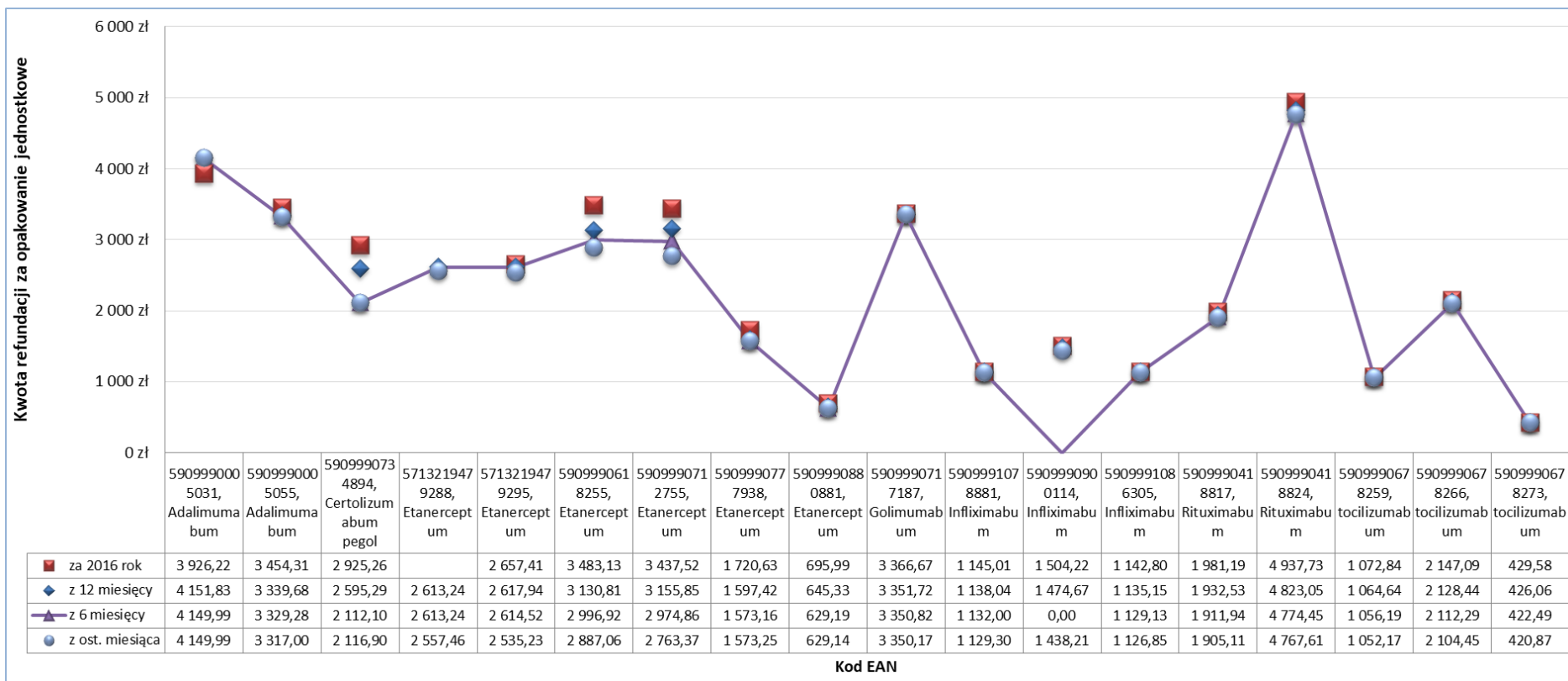
Wykres 1 (str. 36) przedstawia kwoty refundacji za opakowania jednostkowe z rozróżnieniem na cztery okresy: 01.2016-12.2016, 06.2016-05.2017, 12.2016-05.2017 oraz dane z najaktualniejszego miesiąca, w którym raportowano refundację danego leku (dane opracowane w oparciu o informacje NFZ, uwzględniające korektę za rok 2016). W analizie przyjęto kwoty refundacji za opakowania jednostkowe na poziomie średniej z ostatnich sześciu miesięcy, tj. z okresu 12.2016-05.2017 (średnia miesięczna kwota refundacji za opakowanie jednostkowe ważona miesięcznymi liczbami zrefundowanych opakowań), gdyż w okresie tym nie występowały znaczące wahania jednostkowych kwot refundacji w skali poszczególnych miesięcy (szczegółowe dane miesięczne dla każdego z leków przedstawiono w modelu – w arkuszu „DGL\_PL”); w miesiącach poprzedzających okres 12.2016-05.2017 ceny jednostkowe były wyższe. Uwzględnienie okresu 6-miesięcznego, w którym występowały – jedynie względnie niewielkie wahania cen, pozwoliło uwzględnić miesięczny średni koszt bez ryzyka, że przyjęty koszt jest zawyżony albo zaniżony w skutek chwilowych wahań. W przypadku jednego leku odstąpiono od powyższej reguły:

- produkt leczniczy Cimzia: przyjęto średnią kwotę z okresu 01.2017-05.2017, zdecydowanie niższą od kwot z okresu 01.2016-12.2016; niższa kwota może mieć związek z faktem, że od 01.2017 obowiązuje nowy okres obowiązywania decyzji o refundacji dla powyższego produktu leczniczego (MZ 28/08/2017).

Należy również zauważyć, że uwzględniony okres 6-miesięczny może nie uwzględniać charakterystyki pełnego (12-miesięcznego) okresu rozliczeniowego. Jednak w związku z faktem, że dane roczne (za 2016) były wyższe od przyjętych danych 6-miesięcznych, można przyjąć, że uwzględnione wartości 6-miesięczne nie zawyżają kosztów komparatorów wobec czego oszacowane koszty komparatorów są wyznaczone konserwatywnie (na korzyść komparatorów).

Tabela 6 (str. 37) przedstawia ceny uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Wykres 1. Kwoty refundacji za opakowania jednostkowe leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce (na podstawie danych NFZ).



Dane NFZ nie zawierały informacji o refundacji leku o kodzie 5713219479288 (etanercept) w 2016 r. oraz leku o kodzie 590999090014 (infiksimab) w okresie 12.2016-05.2017.

Kategoria „za 2016 rok” odpowiada okresowi 01.2016-12.2016. Kategoria „z 12 miesięcy” odpowiada okresowi 06.2016-05.2017; kategoria „z 6 miesięcy” odpowiada okresowi 12.2016-05.2017; kategoria „z ost. miesiąca” oznacza najaktualniejszy miesiąc, w którym raportowano refundację danego leku według danych NFZ.

Tabela 6. Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie lekowym leczenia RZS.

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania	Jednostkowa kwota refundacji przyjęta w analizie ekonomicznej w oparciu o dane NFZ	Komentarz dotyczący przyjętej jednostkowej kwoty refundacji	Liczba mg w opakowaniu jednostkowym	Kwota refundacji za 1 mg leku	Liczba zrefundowanych mg	Średnia kwota refundacji za 1 mg substancji*
Lek wnioskowany									
Tofacytynib	Xeljanz	5907636977100	████████	nie dotyczy	nie dotyczy	280 mg	████████	nie dotyczy	████████
Leki aktualnie stosowane w ramach programu lekowego leczenia RZS									
Adalimumab	Humira	5909990005031	4 363,63 zł	4 149,99 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	80 mg	51,87 zł	2 905,00 (okres 12.2016-05.2017)	41,64 zł
	Humira	5909990005055	4 363,63 zł	3 329,28 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	80 mg	41,62 zł	1 353 253,52 (okres 12.2016-05.2017)	
Certolizumab pegol	Cimzia	5909990734894	4 225,28 zł	2 112,10 zł	Przyjęto średnią kwotę z okresu 01.2017-05.2017, zdecydowanie niższą od kwot z okresu 01.2016-12.2016; niższa kwota może mieć związek z faktem, że od 01.2017 obowiązuje nowy okres obowiązywania decyzji o refundacji (MZ 28/08/2017)	400 mg	5,28 zł	483 400,00 (okres 01.2017-05.2017)	5,28 zł
Etanercept	Benepali	5713219479288	3 146,85 zł	2 613,24 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	200 mg	13,07 zł	21 250,00 (okres 12.2016-05.2017)	14,76 zł
	Benepali	5713219479295	3 146,85 zł	2 614,52 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	200 mg	13,07 zł	238 050,00 (okres 12.2016-05.2017)	
	Enbrel	5909990618255	3 146,85 zł	2 996,92 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	200 mg	14,98 zł	829 950,00 (okres 12.2016-05.2017)	
	Enbrel	5909990712755	3 146,85 zł	2 974,86 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	200 mg	14,87 zł	838 067,50 (okres 12.2016-05.2017)	
	Enbrel	5909990777938	1 573,43 zł	1 573,16 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	100 mg	15,73 zł	114 563,91 (okres 12.2016-05.2017)	
	Enbrel	5909990880881	629,37 zł	629,19 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	40 mg	15,73 zł	38 660,86 (okres 12.2016-05.2017)	

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania	Jednostkowa kwota refundacji przyjęta w analizie ekonomicznej w oparciu o dane NFZ	Komentarz dotyczący przyjętej jednostkowej kwoty refundacji	Liczba mg w opakowaniu jednostkowym	Kwota refundacji za 1 mg leku	Liczba zrefundowanych mg	Średnia kwota refundacji za 1 mg substancji*
Golimumab	Simponi	5909990717187	3 881,68 zł	3 350,82 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	50 mg	67,02 zł	177 026,00 (okres 12.2016-05.2017)	67,02 zł
	Inflectra	5909991078881	1 508,22 zł	1 132,00 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	100 mg	11,32 zł	506 224,25 (okres 12.2016-05.2017)	
Infliksymab	Remicade	5909990900114	1 508,22 zł	Dane NFZ nie wykazały refundacji w okresie 6 miesięcy (12.2016-05.2017), w związku z czym produkt leczniczy nie został uwzględniony w obliczeniu średniej kwoty refundacji infliksymabu.					11,30 zł
	Remsima	5909991086305	1 508,22 zł	1 129,13 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	100 mg	11,29 zł	600 402,57 (okres 12.2016-05.2017)	
Rytuksymab	MabThera	5909990418817	2 567,26 zł	1 911,94 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	200 mg	9,56 zł	2 237 952,99 (okres 12.2016-05.2017)	9,55 zł
	MabThera	5909990418824	6 418,15 zł	4 774,45 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	500 mg	9,55 zł	8 418 980,92 (okres 12.2016-05.2017)	
Tocilizumab	RoActemra	5909990678259	1 474,20 zł	1 056,19 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	200 mg	5,28 zł	587 097,52 (okres 12.2016-05.2017)	5,28 zł
	RoActemra	5909990678266	2 948,40 zł	2 112,29 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	400 mg	5,28 zł	1 357 585,00 (okres 12.2016-05.2017)	
	RoActemra	5909990678273	589,68 zł	422,49 zł	Przyjęto średnią kwotę z sześciu najaktualniejszych miesięcy.	80 mg	5,28 zł	609 943,48 (okres 12.2016-05.2017)	
Źródło danych /komentarza		MZ 28/08/2017		Dane NFZ (zobacz Tabela 24, str. 108)	Przyjęto wartości średnie, uwzględniając tym samym okresowe wahania kosztu.	Obliczenia własne w oparciu o MZ 28/08/2017	Iloraz jednostkowej kwoty refundacji przyjętej w analizie ekonomicznej	Iloczyn liczby mg w opakowaniu oraz liczby opakowań zrefundowanych (zobacz Tabela 24, str. 108)	Średnia kwota refundacji za 1 mg leku ważona liczbą zrefundowanych mg

\* Wartości w tabeli podano z zaokrągleniem do 1 gr, natomiast w modelu MS Excel nie stosowano zaokrągleń w celu zwiększenia dokładności obliczeń.

### 1.4.9.3. Koszty jednostkowe podania leków

Koszty jednostkowe podania leków w ramach programu lekowego RZS wyznaczono w oparciu załącznik nr 2 (NFZ 19/07/2017/2) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.

Schemat dawkowania leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych: *ChPL Xeljanz*, *ChPL Benepali*, *ChPL Cimzia*, *ChPL Enbrel*, *ChPL Humira*, *ChPL Inflectra*, *ChPL MabThera*, *ChPL Remicade*, *ChPL Remsima*, *ChPL RoActemra*, *ChPL Simponi*.

Przyjęto, że w przypadku leków podawanych formie wlewu dożylnego, każdorazowe podanie będzie miało miejsce w ramach hospitalizacji jednodniowej. Analogiczne założenie przyjęto w analizach ekonomicznych *RoActemra AE 2017* oraz *Cimzia AE 2010*; założenie to nie zostało zakwestionowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach oceny ww. analiz ekonomicznych (*RoActemra AWA 2017* oraz *Cimzia AWA 2012*).

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych w przypadku leków podawanych w formie wstrzyknięć podskórnych personel medyczny powinien przeszkolić pacjenta w zakresie samodzielnego aplikowania leku. Wobec powyższego przyjęto, że leki podawane doustnie lub w formie wstrzyknięć podskórnych są wydawane pacjentom w ramach wizyty ambulatoryjnej, przy czym wymagane przeszkolenie w zakresie samodzielnej aplikacji ma miejsce podczas pierwszej wizyty związanej z wydaniem leku. Analogiczne założenie przyjęto w analizie ekonomicznej *Cimzia AE 2010*; założenie to nie zostało zakwestionowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach przeprowadzonej oceny (*Cimzia AWA 2012*).

W analizie przyjęto, że w ramach wizyty ambulatoryjnej pacjent otrzymuje liczbę dawek odpowiadającą 12-tygodniowej terapii. Częstotliwość wizyty przyjęto w oparciu o wyniki analizy kosztów leczenia pacjentów z reumatologicznym zapaleniem stawów *Koligat 2014*. Opracowanie *Koligat 2014* jest pracą doktorską przedstawiającą analizę retrospektywną kosztów leczenia 78 pacjentów leczonych w Wielospecjalistycznym Szpitalu Miejskim im. Józefa Strusia w Poznaniu w okresie od 2010 do 2011 roku. Analiza retrospektywna uwzględniła okres od 01.01.2010 do 31.12.2010. Tabela 23 na str. 108 opracowania *Koligat 2014* podaje, że średnia liczba wizyt ambulatoryjnych w grupie pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (adalimumab, etanercept) wyniosła 4,52 w skali roku, co oznacza, że wizyta odbyła się średnio co 81 dni czyli co 12 tygodni (wartości zaokrąglone od pełnej liczby tygodni).

Należy również zauważyć, że większość badań przeprowadzanych w ramach monitorowania leczenia we wnioskowanym programie lekowym odbywa się z częstotliwością co 90 lub co 180 dni (*PL Xeljanz 2017*), wobec czego okres 12-tygodniowy (tj. 84-dniowy) jest skorelowany z częstotliwością badań.

W analizie ekonomicznej dotyczącej produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) podawanego w formie podskórnej przyjęto założenie o częstotliwości wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem/wydaniem leku na poziomie 4 wizyt w skali roku (tj. wizyta co 13 tygodni) (*RoActemra BIA 2017, RoActemra AE 2017*), co jest częstością bardzo zbliżoną do przyjętej w niniejszej analizie. W ocenie przeprowadzonej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji założenie to nie zostało zakwestionowane (*RoActemra AWA 2017*).

W modelu koszty leków naliczane są według czasu ich stosowania. Przyjęto, że płatnik publiczny pokrywa koszt leku odpowiadający ilości leku przyjętej przez pacjenta.

Tabela 7 (str. 41) przedstawia przyjęte częstości podania/wydania leku oraz koszty jednostkowe podania dla poszczególnych leków uwzględnionych w analizie.



Tabela 7. Koszty jednostkowe podania lub wydania leków w ramach programu lekowego RZS.

Lek	Droga podania <sup>1</sup>	Tryb podania /wydania leku <sup>2</sup>	Częstotliwość podania/wydania leku <sup>2</sup>	Kod świadczenia <sup>3</sup>	Nazwa świadczenia <sup>3</sup>	Koszt jednorazowego podania /wydania leku
tofacytynib	doustnie	wydanie w ramach wizyty ambulatoryjnej	raz na 12 tygodni	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł <sup>3</sup>
adalimumab	wstrzyknięcie podskórne	wydanie w ramach wizyty ambulatoryjnej	raz na 12 tygodni	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł <sup>3</sup>
certolizumab pegol	wstrzyknięcie podskórne	wydanie w ramach wizyty ambulatoryjnej	raz na 12 tygodni	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł <sup>3</sup>
etanercept	wstrzyknięcie podskórne	wydanie w ramach wizyty ambulatoryjnej	raz na 12 tygodni	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł <sup>3</sup>
golimumab	wstrzyknięcie podskórne	wydanie w ramach wizyty ambulatoryjnej	raz na 12 tygodni	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł <sup>3</sup>
infliksymab	wlew dożylny	podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej	zgodnie ze schematem dawkowania: tygodnie 0. 2. i 6. a następnie co 8 tygodni	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 zł <sup>3</sup> /jedno podanie
rytuksymab	wlew dożylny	podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej	zgodnie ze schematem dawkowania: 1. cykl leczenia: 1 000 mg, w tygodniach 0. i 2. Kolejne cykle: nie wcześniej niż 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 zł <sup>3</sup> /jedno podanie
tocilizumab	wlew dożylny	podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej	zgodnie ze schematem dawkowania: 8 kg mc. raz na cztery tygodnie	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 zł <sup>3</sup> /jedno podanie

<sup>1</sup> Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych: ChPL Xeljanz, ChPL Benepali, ChPL Cimzia, ChPL Enbrel, ChPL Humira, ChPL Inflectra, ChPL MabThera, ChPL Remicade, ChPL Remsima, ChPL RoActemra, ChPL Simponi.

<sup>2</sup> Przyjęto, że leki podawane doustnie lub w formie wstrzyknięć podskórnych są wydawane pacjentom w ramach wizyty ambulatoryjnej (pacjent otrzymuje liczbę dawek odpowiadającą 3-miesięcznej terapii). W przypadku leków podawanych w formie wstrzyknięć podskórnych pacjent aplikuje lek samodzielnie po uprzednim przeszkoleniu przez personel medyczny w ramach pierwszej wizyty ambulatoryjnej związanej z wydaniem leku (założenie to jest zgodne ze schematami dawkowania opisanymi w charakterystykach produktów leczniczych podawanych w formie wstrzyknięć podskórnych). Leki podawane w formie wlewu dożylnego wymagają podania w formie hospitalizacji (przyjęto, że jest to hospitalizacja jednodniowa).

<sup>3</sup> W oparciu o Załącznik nr 2 (NFZ 19/07/2017/2) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.

#### 1.4.9.4. Koszty jednostkowe monitorowania w ramach programu lekowego RZS

Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego RZS wyznaczono w oparciu załącznik nr 4 (NFZ 19/07/2017/4) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.

Przyjęto, że monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii rozliczane jest w całości w formie zryczałtowanej i nie wymaga dodatkowych wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji. Takie podejście jest zgodne z rozliczaniem świadczeń oraz z innymi analizami kosztów leczenia chorych na RZS<sup>11</sup>.

Koszt monitorowania wynoszący 778,75 zł (Tabela 8) jest przypadającym na jednego pacjenta kosztem rocznym rozliczanym proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie.

Tabela 8. Koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego RZS.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Źródło
5.08.08.0000042	Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	778,75 zł (koszt roczny, rozliczany proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie)	Załącznik nr 4 (NFZ 19/07/2017/4) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.

<sup>11</sup> analizy ekonomiczne dotyczące terapii RZS w ramach programu lekowego:  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/207/AW/207\\_AW\\_3\\_OT\\_4351\\_28\\_AE\\_Roactemra\\_05.11.2014.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/207/AW/207_AW_3_OT_4351_28_AE_Roactemra_05.11.2014.pdf) (data dostępu 11.09.2017 r.)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/001/AW/001\\_AW\\_DS\\_4351\\_01\\_Orencia\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/001/AW/001_AW_DS_4351_01_Orencia_AE.pdf)  
 (data dostępu 11.09.2017 r.)

#### 1.4.10. Walidacja modelu

Wytyczne AOTMiT 2016 zalecają przeprowadzenie następujących form walidacji:

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń;
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie z wynikami innych analiz ekonomicznych;
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi.

##### 1.4.10.1. Walidacja wewnętrzna modelu

Walidacja wewnętrzna modelu została przeprowadzona w celu identyfikacji ewentualnych błędów wynikających z wprowadzania danych oraz struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej zastosowano następujące standardowe procedury testowania:

- testowano wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- przeprowadzono analizę kodu programu oraz weryfikację poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w modelu (tj. w arkuszu Microsoft Office Excel).

Wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku – w rozdziale 1.18 (str. 111).

Jako element walidacji wewnętrznej uwzględniono również analizę wyników analizy wrażliwości, w której przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych danych wejściowych do modelu. Sprawdzone czy przyjęcie alternatywnych (minimalnych albo maksymalnych) wartości poszczególnych parametrów modelu prowadzi do oczekiwanego kierunku zmian kosztów. Szczegółowe wyniki liczbowe analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 1.8 (str. 73). W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty był uzasadniony:

- skrócenie/wydłużenie horyzontu czasowego (wariant I/II analizy wrażliwości) prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztów stosowania każdego z leków;
- zmniejszenie/zwiększenie średniej masy ciała (warianty III/IV) prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu infliksymabu, tocilizumabu (których dawkowanie uzależnione jest od masy ciała) oraz kosztu uśrednionej aktualnej praktyki; modyfikacja średniej masy ciała nie wpłynęła na koszty inne niż koszty ww. leków;
- modyfikacja cen jednostkowych (wariant V) prowadziła do zmian jedynie kosztów leków; inne koszty nie uległy zmianie;

- zwiększenie częstotliwości wizyt ambulatoryjnych (wariant VI) prowadziło do wzrostu jedynie kosztów podania leków przyjmowanych w formie doustnej (tofacytynib) albo w postaci wstrzyknięć podskórnych (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab); inne koszty nie uległy zmianie;
- zmniejszenie stopy dyskontowej (wariant VII) skutkowało wzrostem wszystkich kosztów za wyjątkiem kosztu kwalifikacji.

#### 1.4.10.2. Walidacja konwergencji

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzony został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność tofacytynibu stosowanego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do przeglądu włączono 25 publikacji. Analizy były analizami zagranicznymi przeprowadzonymi w formie analizy minimalizacji kosztów (3 analizy), analizy użyteczności kosztów (15 unikatowych analiz) lub w innej formie (BIA albo zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych; 5 analiz). W odnalezionych analizach uzyskano następujące wyniki:

- analizy minimalizacji kosztów wskazały na zmniejszenie wydatków wynikających z zastosowania tofacytynibu w porównaniu z większością leków (*CADTH 2017, Kulikov 2014, Scaccabarozzi 2016*);
- analizy efektywności / użyteczności kosztów w zdecydowanej większości wskazały, że zastosowanie tofacytynibu pozwala osiągnąć wyższy wynik zdrowotny (QALY) przy mniejszych wydatkach (*Claxton 2015, Ferreira 2015, Garita-Aguilar 2014, Garita-Aguilar 2015, Jansen 2017, Rosado-Buzzo 2015, Rosselli 2014, Velasquez 2015, Woolcott 2015, Woolcott 2015(poster)*) oraz pozwala osiągnąć efektywność kosztową (gdy nie miała miejsce dominacja, a koszt uzyskania QALY nie przekroczył progu opłacalności; *Han 2015, Lee 2015*) lub pozwala osiągnąć wyższe efekty zdrowotne (wyrażone NNT) przy niższym koszcie za uzyskanie odpowiedzi (*Simmons 2017*);
- inne analizy w tym analizy wpływu na budżet wskazały na zmniejszenie wydatków związane z zastosowaniem tofacytynibu (*Claxton 2016, Gutierrez-Ardila 2016, Bhattacharya 2015, Santos-Moreno 2016, Santos-Moreno 2017, Rendas-Baum 2017*); jedynie w analizie amerykańskiej (*ICER 2017*) koszty stosowania tofacytynibu oszacowano na poziomie wyższym niż większość komparatorów.

Wszystkie analizy były analizami zagranicznymi z kosztami specyficznymi dla danego kraju oraz płatnika, w związku z czym wyników niniejszej analizy (tj. kosztów stosowania leków w ramach programu

lekowego leczenia RZS w Polsce) nie można bezpośrednio porównać z wynikami analiz zagranicznych. Pomimo powyższego, na uwagę zasługuje fakt, że w zdecydowanej większości analiz koszty stosowania tofacytynibu były niższe od aktualnej praktyki klinicznej.

Nie było również zasadne przeprowadzenie porównania założeń poczynionych w niniejszej analizie z założeniami przyjętymi w odnalezionych analizach zagranicznych. Niniejsza analiza była analizą minimalizacji kosztów, w której oszacowano koszty stosowania technologii medycznych bez konieczności skomplikowanego modelowania przeżycia. W oszacowaniu kosztów odwzorowano polski system opieki zdrowotnej w związku z czym porównanie założeń z analizami zagranicznymi, dotyczącymi kosztów nie miało zastosowania.

#### **1.4.10.3. Walidacja zewnętrzna**

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, w której oszacowano koszty, natomiast nie szacowano wyników zdrowotnych (np. liczba lat życia, liczba lat życia skorygowanych o jakość). Wobec powyższego walidacja zewnętrzna mogłaby dotyczyć jedynie wyników wyrażonych w kosztach.

Przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową tofacytynibu stosowanego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów nie dostarczył polskich danych empirycznych w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników wyrażonych w kosztach.

### **1.5. Zestawienie założeń przyjętych w analizie ekonomicznej**

Tabela 9 przedstawia założenia przyjęte w analizie ekonomicznej wraz z uzasadnieniem zakresów zmienności przyjętych w analizie wrażliwości.

Tabela 9. Zestawienie wartości i założeń przyjętych w analizie ekonomicznej.

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wariant analizy wrażliwości	Źródło danych oraz uzasadnienie zakresu zmienności
Horyzont czasowy	18 miesięcy	12 miesięcy	I	Tłustochowicz 2015 (średnia długość leczenia w programie lekowym). W analizie wrażliwości testowano założenia alternatywne (założenia arbitralne dopuszczalne przez AOTMiT 2016)
		24 miesięcy	II	
Masa ciała	70 kg	57,37 kg	III	Niewada 2010 wartość średnia (z analizy podstawowej) ± SD z publikacji Niewada 2010.
		82,63 kg	IV	
Ceny jednostkowe komparatorów	Produkt leczniczy Cimzia: dane za 2017 rok (okres 01.-05.2017); Pozostałe leki: dane z sześciu najaktualniejszych miesięcy (12.2016-05.2017).	Najaktualniejsze miesięczne dane NFZ	V	Alternatywny okres rozliczeniowy NFZ (Komunikaty NFZ; zobacz Tabela 24, str. 108).
Częstotliwość wizyt ambulatoryjnych	Wizyta co 12 tygodni	Wizyta co 8 tygodni	VI	Dotyczy leków podawanych doustnie albo w formie wstrzyknięć podskórnych. Wartość w analizie podstawowej przyjęto w oparciu o wyniki analizy kosztów leczenia pacjentów z reumatologicznym zapaleniem stawów Koligat 2014. W analizie wrażliwości przyjęto arbitralne założenie, mające na celu zbadanie czy częstotliwość wizyt wpływa istotnie na wyniki analizy ekonomicznej (zgodnie z AOTMiT 2016).
Dyskontowanie	stopa dyskontowa = 5% dla kosztów	0%	VII	MZ 02/04/2012, AOTMiT 2016
Koszty jednostkowe kwalifikacji	338,00 zł (koszt naliczany przed rozpoczęciem leczenia)	Nie modyfikowano	Nie dotyczy	Załącznik nr 2 (NFZ 19/07/2017/2) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.
Koszty jednostkowe podania	tofacytynib, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab: 108,16 zł; infliksymab, rytuksymab, tocilizumab: 486,72 zł za hospitalizację jednodniową	Nie modyfikowano	Nie dotyczy	Załącznik nr 2 (NFZ 19/07/2017/2) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.
Koszty jednostkowe monitorowania	778,75 zł (koszt roczny, rozliczany proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie)	Nie modyfikowano	Nie dotyczy	Załącznik nr 4 (NFZ 19/07/2017/4) do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) (NFZ 19/07/2017), realizowanych od dnia 1 października 2017 r.

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wariant analizy wrażliwości	Źródło danych oraz uzasadnienie zakresu zmienności
Perspektywa ekonomiczna	NFZ (wszystkie koszty pokrywa NFZ)	Nie modyfikowano	Nie dotyczy	AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012

## 1.6. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność tofacytynibu

### 1.6.1. Metodyka

#### 1.6.1.1. Cel

Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przeprowadzono w celu porównania niniejszej analizy ekonomicznej z alternatywnymi analizami ekonomicznymi dla tofacytynibu w rozważanym wskazaniu. Porównanie dotyczyło zarówno wyników analiz, jak i danych wejściowych oraz założeń dotyczących modelowania.

#### 1.6.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie (pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy) przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

#### 1.6.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie opracowań wtórnych, tj. raportów oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*) i analiz ekonomicznych przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- MEDLINE przez PubMed;
- EMBASE przez Elsevier;
- Cochrane Library.

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej [google.com](http://google.com), przeszukując pięć pierwszych stron z wynikami (tj. przeszukując pięćdziesiąt pierwszych wyników wyszukiwania w przeglądarce internetowej).

#### 1.6.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), zapewniającej odnalezienie wiarygodnych opracowań wtórnych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych.

Poniższe tabele (Tabela 11, str. 49; Tabela 12, str. 50; Tabela 13, str. 50; Tabela 14, str. 51) przedstawiają wyszukiwane hasła oraz liczbę wyników dla poszczególnych kwerend.



Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów, jak również doniesienia konferencyjne, przedstawiające ocenę ekonomiczną tofacytynibu stosowanego w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Przez ocenę ekonomiczną rozumiano każdą analizę, w której koszt stosowania tofacytynibu porównano z kosztem stosowania jakiegokolwiek innej technologii medycznej (w szczególności leków uwzględnionych w niniejszej analizie, jak również leków nie uwzględnionych). Tabela 10 przedstawia kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 10. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nie przedstawiające metodyki ani wyników analizy ekonomicznej, tj. analizy inne niż: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ analizy kosztów</li> <li>➤ analizy minimalizacji kosztów</li> <li>➤ analizy efektywności kosztów</li> <li>➤ analizy użyteczności kosztów</li> <li>➤ zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych</li> <li>➤ analizy wpływu na budżet</li> </ul>
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż reumatoidalne zapalenie stawów
Interwencja/komparatory	Brak tofacytynibu
Język	Inny niż angielski i polski

#### 1.6.1.5. Strategie wyszukiwania (kwerendy oraz liczby wyników)

Tabela 11. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla tofacytynibu w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	Search "rheumatoid arthritis"[tiab]	92 490
#2	Search "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	102 861
#3	Search ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR "rheumatoid arthritis"[tiab]	132 345
#4	Search ("decision tree"[tiab] OR "markov model"[tiab] OR "discrete event simulation"[tiab] OR "economic analysis"[tiab] OR economic[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost-utility"[tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR CEA[tiab] OR CUA[tiab])	242 833
#5	Search "tofacitinib" [Supplementary Concept]	355
#6	Search "tofacitinib"[tiab]	542
#7	Search "Xeljanz"[tiab]	12
#8	Search (("Xeljanz"[tiab]) OR "tofacitinib"[tiab]) OR "tofacitinib" [Supplementary Concept]	644
#9	Search (((("Xeljanz"[tiab]) OR "tofacitinib"[tiab]) OR "tofacitinib" [Supplementary Concept])) AND	307

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR "rheumatoid arthritis"[tiab])	
#10	Search (((("Xeljanz"[tiab]) OR "tofacitinib"[tiab]) OR "tofacitinib" [Supplementary Concept])) AND ((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR "rheumatoid arthritis"[tiab])) AND (("decision tree"[tiab] OR "markov model"[tiab] OR "discrete event simulation"[tiab] OR "economic analysis"[tiab] OR economic[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost-utility" [tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR CEA[tiab] OR CUA[tiab]))	4

Data ostatniego wyszukiwania: 31 sierpnia 2017 r.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla tofacitinibu w bazie EMBASE przez Elsevier.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	'rheumatoid arthritis'/exp AND [embase]/lim	164 171
#2	'rheumatoid arthritis':ab,ti AND [embase]/lim	112 839
#3	#1 OR #2	164 171
#4	'decision tree':ab,ti OR 'markov model':ab,ti OR 'discrete event simulation':ab,ti OR 'economic analysis':ab,ti OR economic:ab,ti OR 'cost-effectiveness':ab,ti OR 'cost-utility':ab,ti OR 'cost-minimization':ab,ti OR cea:ab,ti OR cua:ab,ti AND [embase]/lim	229 556
#5	'tofacitinib'/exp AND [embase]/lim	2 179
#6	'tofacitinib':ab,ti AND [embase]/lim	1 083
#7	'Xeljanz':ab,ti AND [embase]/lim	17
#8	#5 OR #6 OR #7	2 208
#9	#3 AND #8	1 121
#10	#4 AND #9	30

Data ostatniego wyszukiwania: 31 sierpnia 2017 r.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla tofacytynibu w bazie Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	"rheumatoid arthritis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 712
#2	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	4 728
#3	#1 or #2	9 388
#4	"decision tree":ti,ab or "markov model":ti,ab or "discrete event simulation":ti,ab or "economic analysis":ti,ab or economic:ti,ab or "cost-effectiveness":ti,ab or "cost-utility":ti,ab or "cost-minimization":ti,ab or CEA:ti,ab or CUA:ti,ab	27 553
#5	"tofacitinib":ti,ab,kw	238
#6	"Xeljanz":ti,ab,kw	0

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#7	#5 or #6	238
#8	#3 and #7	129*
#9	#4 and #8	0

\*Typ publikacji/analizy: Economic Evaluations = 0.  
Data ostatniego wyszukiwania: 31 sierpnia 2017 r.

Tabela 14. Strategia dodatkowego wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla tofacytynibu w zasobach internetu (wyszukiwarka [google.com](http://google.com)).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	tofacitinib Xeljanz "cost" "costs"	6*

Liczba wyników jest liczbą stron internetowych zawierających wyniki analiz ekonomicznych dla tofacytynibu we wskazaniu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Przeszukano pięć pierwszych stron z wynikami (tj. pięćdziesiąt pierwszych wyników wyszukiwania).  
Data ostatniego wyszukiwania: 11.09.2017 r.

\* Adresy stron www (data dostępu 11.09.2017 r.) zawierających unikatowe (nie odnalezione w bazach Pubmed, Embase ani Cochrane) analizy:

<https://www.omicsgroup.org/journals/budget-impact-analysis-of-tofacitinib-for-treatment-of-rheumatoid-arthritis-2167-7921-1000152.php?aid=51602;>

[https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/NE\\_CEPAC\\_RA\\_Evidence\\_Report\\_FINAL\\_031017-1.pdf;](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/NE_CEPAC_RA_Evidence_Report_FINAL_031017-1.pdf)

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0380\\_Xeljanz\\_Apr-21-15.pdf;](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0380_Xeljanz_Apr-21-15.pdf)

[http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(15\)00988-2/abstract;](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(15)00988-2/abstract)

[https://www.ispor.org/research\\_pdfs/49/pdffiles/PMS46.pdf;](https://www.ispor.org/research_pdfs/49/pdffiles/PMS46.pdf)

[http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/tofacitinib-psd-march-2015.pdf.](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/tofacitinib-psd-march-2015.pdf)

### 1.6.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W toku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 40 rekordów potencjalnie zawierających wyniki analizy ekonomicznej dla tofacytynibu we wskazaniu leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (zobacz Wykres 2, str. 52). Dwanaście rekordów zostało wykluczonych, jako duplikaty lub publikacje nie będące analizami ekonomicznymi oceniającymi opłacalność tofacytynibu. W skład pozostałych 28 rekordów wchodziły następujące analizy ekonomiczne dotyczące tofacytynibu:

- 7 analiz opublikowanych w formie pełnych tekstów: *Betts 2016, Bhattacharya 2015, Claxton 2016, ICER 2017, Jansen 2017, Lee 2015, Rendas-Baum 2017;*
- 19 analiz opublikowanych jedynie w formie abstraktów: *Bonafede 2016, CADTH 2017, Claxton 2015, Claxton 2015(ViH), Ferreira 2015, Garita-Aguilar 2014, Garita-Aguilar 2015, Gutierrez-Ardila 2016, Han 2015, Kulikov 2014, Rosado-Buzzo 2015, Rosselli 2014, Santos-Moreno 2016, Santos-Moreno 2017, Scaccabarozzi 2016, Simmons 2017, Velasquez 2015, Woolcott 2015, Woolcott 2015(ViH);*
- 1 analiza, której wyniki opublikowane w formie oceny raportu HTA: *PBAC 2015.*
- 1 analiza opublikowana w formie posteru konferencyjnego: *Woolcott 2015(poster).*

Dwie analizy (*Betts 2016, Bonafede 2016*) zostały wykluczone gdyż przedstawiały koszty leczenia biologicznego bez wyróżnienia poszczególnych leków w tym tofacetynybu.

Wykres 2 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofacetynybu we wskazaniu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

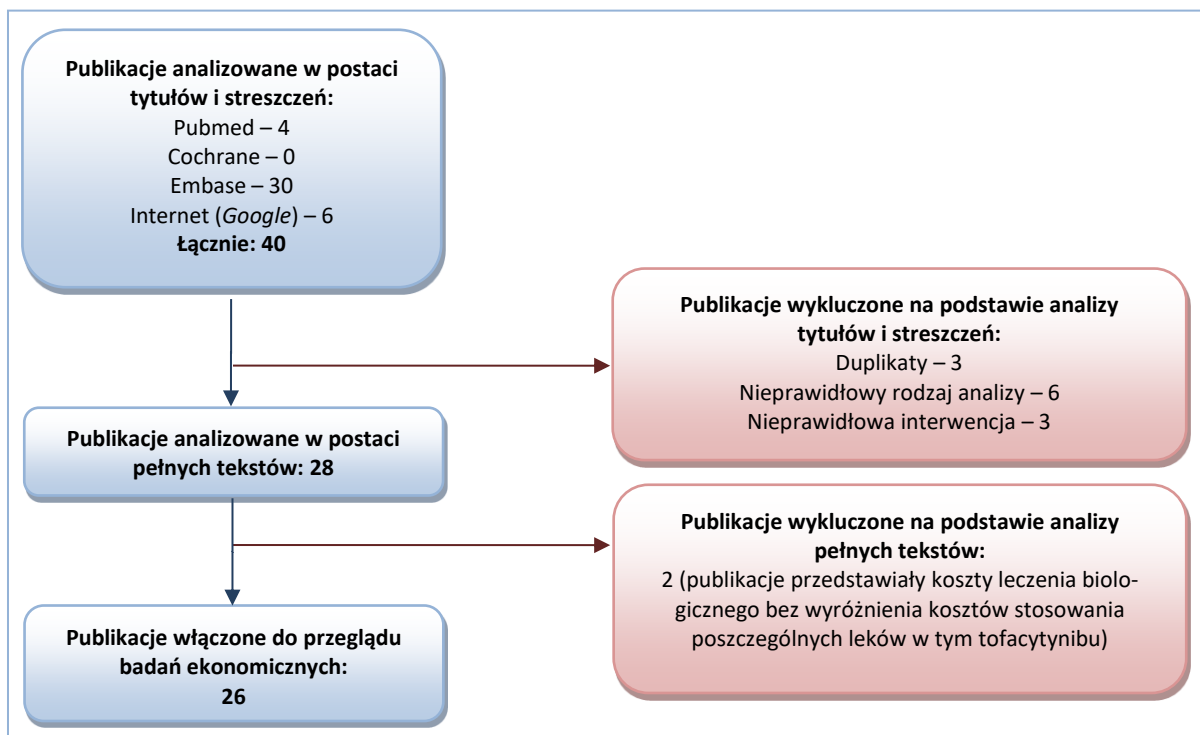


Tabela 15. przedstawia wykaz publikacji wykluczonych wraz z powodem wykluczenia.

Tabela 15. Wykaz publikacji wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających opłacalność tofacetynybu we wskazaniu leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Publikacja	Powód wykluczenia
<i>Betts 2016</i>	Publikacja przedstawiała koszty leczenia biologicznego bez wyróżnienia kosztów stosowania poszczególnych leków (w tym tofacetynybu).
<i>Bonafede 2016</i>	Publikacja przedstawiała koszty leczenia biologicznego bez wyróżnienia kosztów stosowania poszczególnych leków (w tym tofacetynybu).

Tabela 16. (str. 53) zestawia podstawowe informacje o dostępnych jedynie w formie abstraktów lub posterów analizach ekonomicznych oceniających tofacetynyb w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Tabela 17. (str. 60) przedstawia charakterystyki analiz dostępnych w formie pełnych tekstów.

Tabela 16. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych oceniających tofacytynib we wskazaniu leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów; publikacje dostępne jedynie w formie abstraktów albo posterów konferencyjnych.

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
<i>CADTH 2017</i>	<p>Kraj: Kanada</p> <p>Forma publikacji: streszczenie oceny raportu HTA</p> <p>Wskazanie: RZS (umiarkowane do ciężkiego), po niepowodzeniu niebiologicznych DMARDs</p> <p>Interwencja: tofacytynib</p> <p>Komparator(y): adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, abatacept, certolizumab pegol, tocilizumab, anakinra, rytuksymab</p> <p>Typ analizy: analiza minimalizacji kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: ponad 2-letni</p> <p>Modelowanie: nie modelowano</p> <p>Perspektywa: płatnik publiczny</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	<p>Uwzględniono tylko koszty leków.</p> <p>Tofacytynib: cena tabletki 5mg = \$23.0965 (cena DDD = \$46.19)</p>	<p>W oparciu o wyniki mieszanego porównania pośredniego (<i>mixed treatment comparison</i>); przyjęto efektywność tofacytynibu na poziomie innych leków stosowanych w RZS (w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej).</p>	<p>Porównanie kosztów w 1. roku vs adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab (Remicade), abatacept, certolizumab pegol, anakinra, rytuksymab (2 cykle): tofacytynib generuje mniejsze koszty od \$495 do \$6 829 (średnia masa ciała 70 kg).</p> <p>Porównanie kosztów w 1. roku vs infliksymab (Inflectra; lek biopodobny), tocilizumab iv, tocilizumab sc: tofacytynib generuje większe koszty od \$1 272 do \$8 718 (średnia masa ciała 70 kg).</p>
<i>Claxton 2015, Claxton 2015(VIH)</i>	<p>Kraj: USA</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS (umiarkowane do ciężkiego), po niepowodzeniu MTX</p> <p>Interwencja: sekwencja – MTX, tofacitinib, adalimumab, abatacept, tocilizumab i rytuksymab</p> <p>Komparator(y): sekwencja – MTX, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab i rytuksymab</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Modelowanie: nie podano szczegółów</p> <p>Perspektywa: płatnik trzeciej strony (<i>third-party-payer's perspective</i>)</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	<p>Koszty z opublikowanych analiz.</p> <p>Koszty pośrednie nie zostały uwzględnione.</p>	<p>W oparciu o wyniki mieszanego porównania pośredniego (<i>mixed treatment comparison</i>). Skuteczność mierzona parametrem HAQ.</p>	<p>Koszty sekwencja z tofacytynibem: \$509 047</p> <p>sekwencja bez tofacytynibu: \$546 860</p> <p>Różnica w wynikach zdrowotnych: 0,11 QALY.</p> <p>Wnioski: sekwencja z tofacytynibem jest sekwencją dominującą, tj. generuje mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne.</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: prawdopodobieństwo, że sekwencja z tofacytynibem jest efektywna kosztowo wyniosło 64% (przy proggu opłacalność \$100 000).</p> <p>Analiza wrażliwości wskazała na stabilność wyników analizy podstawowej.</p> <p>Wyniki porównań innych/alternatywnych sekwencji były podobne.</p>
<i>Ferreira 2015</i>	<p>Kraj: Brazylia</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS (umiarkowane do ciężkiego)</p> <p>Interwencja: sekwencja leków z zastosowaniem tofacytynibu</p>	<p>Brazylijskie cenniki leków i świadczeń.</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem HAQ; uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane.</p> <p>Nie podano informacji o źródłach danych.</p>	<p>Różnica kosztów: sekwencja leków z zastosowaniem tofacytynibu generuje koszty mniejsze o BRL 77 271,97.</p> <p>Różnica w QALY: nie podano.</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazała, że sekwencja z tofacytynibem generuje z prawdopodobie-</p>

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	<p>Komparator(y): sekwencja leków bez zastosowania tofacytynibu</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Modelowanie: mikrosymulacja, cykl modelu = 6 miesięcy</p> <p>Perspektywa: system opieki zdrowotnej</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>			<p>stwem 52% większe wyniki zdrowotne, w 92% mniejsze koszty, natomiast w 87% jest kosztowo-efektywna (przy progu opłacalności = 3 × PKB <i>per capita</i>).</p>
<p>Garita-Aguilar 2014</p>	<p>Kraj: Gwatemala</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS (umiarkowane), po niepowodzeniu MTX</p> <p>Interwencja: sekwencja – tofacitinib, infliksymab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rytuksymab</p> <p>Komparator(y): sekwencja – infliksymab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rytuksymab</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Modelowanie: mikrosymulacja</p> <p>Perspektywa: nie podano informacji</p> <p>Dyskontowanie: 5% w skali roku</p>	<p>Koszty bezpośrednie.</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem HAQ; uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane.</p> <p>Nie podano informacji o źródłach danych.</p>	<p>Sekwencja z tofacytynibem: \$213 009; 8,83 QALY</p> <p>Sekwencja bez tofacytynibu: \$222 145; 8,52 QALY</p> <p>Oszczędności wynikające z zastosowania tofacytynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w 1. roku: 15,2%</li> <li>• w pięciu latach: 15,0%</li> <li>• w dziesięciu latach: 10,7%</li> </ul> <p>Wnioski: sekwencja z tofacytynibem jest sekwencją dominującą, tj. generuje mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne.</p>
<p>Garita-Aguilar 2015</p>	<p>Kraj: Panama</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS (umiarkowane), po niepowodzeniu MTX</p> <p>Interwencja: sekwencja – tofacitinib, infliksymab, adalimumab, tocilizumab, rytuksymab, etanercept</p> <p>Komparator(y): sekwencja – infliksymab, adalimumab, tocilizumab, rytuksymab, etanercept</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Modelowanie: mikrosymulacja</p> <p>Perspektywa: nie podano informacji</p> <p>Dyskontowanie: 5% w skali roku</p>	<p>Koszty bezpośrednie (dane Ministerstwa Zdrowia z Panamy).</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem HAQ; uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane.</p> <p>Nie podano informacji o źródłach danych.</p>	<p>Sekwencja z tofacytynibem: \$193 971; 9,28 QALY</p> <p>Sekwencja bez tofacytynibu: \$205 015; 9,20 QALY</p> <p>Oszczędności wynikające z zastosowania tofacytynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w 1. roku: 12%</li> <li>• w pięciu latach: 10%</li> <li>• w dziesięciu latach: 8%</li> </ul> <p>Wnioski: sekwencja z tofacytynibem jest sekwencją dominującą, tj. generuje mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne.</p>

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
<i>Gutierrez-Ardila 2016</i>	<p>Kraj: Chile</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS, po niepowodzeniu standardowych DMARDs</p> <p>scenariusz istniejący: abatacept (125mg/tydzień), adalimumab (40mg/q2 tydzień), etanercept (50mg/ tydzień), tocilizumab (162mg/ tydzień)</p> <p>scenariusz nowy: oprócz leków dostępnych w scenariuszu istniejącym dostępny był również tofacytynib (162mg/tydzień)</p> <p>Typ analizy: analiza wpływu na budżet</p> <p>Horyzont czasowy: 2 lata</p> <p>Modelowanie: tak (nie podano szczegółów)</p> <p>Perspektywa: nie sprecyzowano</p> <p>Dyskontowanie: 3% w skali roku</p>	<p>Koszty bezpośrednie; najmniejsze ceny z przetargów publicznych.</p> <p>Udziały w rynku: w oparciu o przetargi publiczne.</p> <p>Udział tofacytynibu: 12% w 1. roku oraz 17% w 2. roku.</p>	<p>Nie rozważano.</p>	<p>Średni koszt roczny w przeliczeniu na pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najniższy: tofacytynib US\$ 7 154</li> <li>• najwyższy: tocilizumab US\$ 10 733</li> </ul> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ rok (300 pacjentów) <ul style="list-style-type: none"> <li>• scenariusz nowy: US\$ 2 601 281</li> <li>• scenariusz istniejący: US\$ 2 692 737</li> <li>• oszczędności: S\$ 91 456</li> </ul> </li> <li>➤ 2. rok (600 pacjentów) <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszczędności: US\$ 145 826</li> </ul> </li> </ul> <p>Wnioski końcowe: wprowadzenie tofacytynibu generuje oszczędności na poziomie 3% obecnych wydatków.</p>
<i>Han 2015</i>	<p>Kraj: USA</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS (umiarkowane do ciężkiego)</p> <p>Interwencja: tofacytynib</p> <p>Komparator(y): etanercept, certolizumab, golimumab</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: nie podano szczegółów</p> <p>Modelowanie: model Markowa</p> <p>Perspektywa: społeczna</p> <p>Dyskontowanie: tak (nie podano szczegółów)</p>	<p>Koszty z perspektywy społecznej (nie podano szczegółów).</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem DAS28. Nie podano informacji o źródłach danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przyjęto próg opłacalności (WTP) na poziomie US\$ 150 000/QALY.</li> <li>• etanercept+MTX jest terapią najefektywniejszą kosztowo: ICUR = \$US 15 670/QALY w porównaniu z certolizumab+MTX.</li> <li>• Tofacytynib również jest efektywny kosztowo w porównaniu z certolizumab +MTX: ICUR = \$US 31 643/QALY.</li> <li>• golimumab+MTX nie jest efektywny kosztowo w porównaniu z innymi terapiami.</li> <li>• Analiza wrażliwości wskazała, że zmiana kosztów leków znacząco wpływa na wyniki.</li> </ul>
<i>Kulikov 2014</i>	<p>Kraj: Rosja</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS</p> <p>Interwencja: tofacytynib</p> <p>Komparator(y): infliksymab, abatacept, golimumab, certolizumab pegol, adalimumab, tocilizumab</p> <p>Typ analizy: analiza minimalizacji kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok (52 tygodnie)</p> <p>Modelowanie: nie podano informacji</p>	<p>Koszty medyczne bezpośrednie: leki, wizyty ambulatoryjne.</p>	<p>Przyjęto brak różnic w efektywności w oparciu o meta-analizy: P. Kawalec, 2013; E. Salgado, 2013 (nie podano szczegółów danych bibliograficznych).</p>	<p>Koszty roczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tofacytynib: 12 818 EUR</li> <li>• infliksymab: 20 932 EUR</li> <li>• abatacept: 14 855 EUR</li> <li>• golimumab: 18 104 EUR</li> <li>• certolizumab pegol: 19 642 EUR</li> <li>• adalimumab: 20 120 EUR</li> <li>• tocilizumab: 21 664 EUR</li> </ul> <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie tofacytynibu pozwala na wygenerowanie oszczędności rzędu od 2 037 EUR do 8 846</li> </ul>

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	<p>Perspektywa: nie podano informacji</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>			<p>EUR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozważając populację leczonych 100 pacjentów z RZS, zastosowanie tofacytynibu pozwoli na leczenie dodatkowo 15 do 69 pacjentów.</li> </ul>
<i>PBAC 2015</i>	<p>Kraj: Australia</p> <p>Forma publikacji: streszczenie oceny raportu HTA</p> <p>Wskazanie: RZS, po niepowodzeniu DMARDs</p> <p>Interwencja: tofacitinib</p> <p>Komparator: adalimumab (w dawce 40 mg co 2 tygodnie)</p> <p>Typ analizy: analiza minimalizacji kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: 12 miesięcy (365,25 dni)</p> <p>Modelowanie: nie podano informacji</p> <p>Perspektywa: nie sprecyzowano</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	<p>Koszty leków</p>	<p>Wyniki porównania wyników badań klinicznych z porównaniem bezpośrednim (<i>Study 1064, Study 1035</i>) oraz wyniki porównania pośredniego (nie podano szczegółowych danych bibliograficznych).</p>	<p>Wyniki nieupublicznione (zaczernione).</p> <p>Wnioski: koszty stosowania tofacytynibu są mniejsze od kosztów stosowania komparatora.</p>
<i>Rosado-Buzzo 2015</i>	<p>Kraj: Meksyk</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS, po niepowodzeniu DMARDs</p> <p>Interwencja: sekwencja – tofacitinib, etanercept, adalimumab, tocilizumab, rytuksymab</p> <p>Komparator(y): sekwencja – adalimumab, etanercept, infliksymab, tocilizumab, rytuksymab</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Modelowanie: mikrosymulacja</p> <p>Perspektywa: Ministerstwo Zdrowia w Ekwadorze</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	<p>Koszty z baz danych Ministerstwa Zdrowia w Ekwadorze.</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem HAQ.</p> <p>Nie podano informacji o źródłach danych.</p>	<p>Sekwencja z tofacytynibem: US\$ 199 707,58</p> <p>Sekwencja bez tofacytynibu: US\$ 213 956,21</p> <p>Inkrementalne koszty w rozróżnieniu na kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki: -US\$ 11 881,02</li> <li>podanie leków: -US\$ 213,48</li> <li>zasobów opieki medycznej: -US\$ 460,56</li> <li>inne kategorie kosztów: -US\$ 1 694,60</li> </ul> <p>Dodatkowe wyniki zdrowotne: 0,26 QALY.</p> <p>Wnioski: sekwencja z tofacytynibem jest sekwencją dominującą, tj. generuje mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne.</p>
<i>Rosselli 2014</i>	<p>Kraj: Kolumbia</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS, po niepowodzeniu MTX</p> <p>Interwencja: tofacytynib</p> <p>Komparator(y): adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p>	<p>Lokalne bazy danych.</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem HAQ; uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane.</p> <p>Nie podano informacji o źródłach danych.</p>	<p>Koszty (w milionach kolumbijskich peso) całkowite w 1. roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>adalimumab: \$25,51</li> <li>certolizumab: \$26,96</li> <li>etanercept: \$26,94</li> <li>golimumab: \$34,79</li> <li>infliksymab: \$25,63</li> <li>tofacitinib: \$22,71</li> </ul>



Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	<p>Horyzont czasowy: 1 rok, 2 lata, 3 lata, 5 lat, 10 lat, 20 lat</p> <p>Modelowanie: mikrosymulacja</p> <p>Perspektywa: nie podano szczegółowych informacji</p> <p>Dyskontowanie: 3%</p>			<p>W porównaniu z uśrednionym komparatorem (koszty stosowania leków biologicznych ważone udziałem w rynku) zastosowanie tofacytynibu pozwala zredukować koszty leczenia o 16% oraz nieznacznie zwiększyć wyniki zdrowotne (0,62 QALY vs 0,61 QALY).</p>
<i>Santos-Moreno 2016</i>	<p>Kraj: Kolumbia</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS (umiarkowane do ciężkiego)</p> <p>Interwencja/komparator(y): tofacytynib, leki biologiczne</p> <p>Typ analizy: zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych; retrospektywne badanie przebiegu leczenia (303 pacjentów) w specjalistycznych ośrodkach leczenia RZS</p> <p>Horyzont czasowy: 24 miesiące</p> <p>Modelowanie: nie</p> <p>Perspektywa: nie podano informacji</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	Koszty leków.	Skuteczność mierzona parametrem DAS28.	<p>Roczny koszt leczenia 1 pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• golimumab (6% pacjentów): \$12 774</li> <li>• adalimumab (14%): \$10 062</li> <li>• tofacytynib (2%): \$9 811</li> <li>• etanercept (13%): \$9 312</li> <li>• tocilizumab (13%): \$8 569</li> <li>• abatacept (15%): \$7 725</li> <li>• certolizumab (10%): \$7 703</li> <li>• infliksymab (16%): \$5 288</li> <li>• rytuksymab (13%): \$4 878</li> </ul> <p>Wyniki zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u 50% pacjentów uzyskano remisję lub niską aktywność choroby (średnio DAS28 = 2,6)</li> </ul>
<i>Santos Moreno 2017</i>	<p>Kraj: Kolumbia</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS</p> <p>Interwencja/komparator(y): tofacytynib, leki biologiczne</p> <p>Typ analizy: zestawienie kosztów leczenia, na podstawie danych (n = 684) ze specjalistycznych ośrodków leczenia RZS</p> <p>Horyzont czasowy: rok</p> <p>Modelowanie: nie</p> <p>Perspektywa: nie podano informacji</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	Koszty leków	Skuteczność mierzona parametrem DAS28.	<p>Roczny koszt leczenia 1 pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab (16%): \$9 799</li> <li>• etanercept (12%+10%): \$10 347</li> <li>• tocilizumab (11%): \$8 795</li> <li>• infliksymab (11%): \$6 564</li> <li>• rytuksymab (11%): \$4 427</li> <li>• abatacept iv (10%): \$8 330</li> <li>• certolizumab (7%): \$10 357</li> <li>• golimumab (7%): \$12 770</li> <li>• tofacytynib (3%): \$9 811</li> <li>• abatacept sc (2%): \$9 956</li> </ul>
<i>Scaccabarozzi 2016</i>	<p>Kraj: Brazylia</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS</p> <p>Interwencja/ Komparator(y): inhibitory TNF, rytuksymab, tocilizumab, tofacitinib</p> <p>Typ analizy: analiza minimalizacji kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok</p>	Koszty leków.	Nie podano informacji.	<p>Roczny koszt leczenia pacjenta w ramach 1. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• golimumab = R\$ 38 212</li> <li>• adalimumab = R\$ 85 807</li> <li>• etanercept = R\$ 77 998</li> <li>• tocilizumab = R\$ 49 041</li> <li>• abatacept = R\$ 58 484</li> </ul> <p>Roczny koszt leczenia pacjenta w ramach 2. linii leczenia:</p>

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	<p>Modelowanie: nie podano informacji</p> <p>Perspektywa: prywatny system opieki zdrowotnej</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>			<p>nia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tofacytynib = R\$ 55 260</li> <li>• koszty innych leków = jak w 1. linii leczenia.</li> </ul>
<i>Simmons 2017</i>	<p>Kraj: nie podano informacji</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS</p> <p>Interwencja: tofacitinib + MTX</p> <p>Komparator(y): infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab</p> <p>Typ analizy: analiza efektywności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: 24 tygodnie</p> <p>Modelowanie: nie podano informacji</p> <p>Perspektywa: nie podano informacji</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	<p>Uwzględniono koszty leków, nie uwzględniono kosztów podania leków oraz leczenia zdarzeń niepożądanych</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem ACR20.</p>	<p>Koszt uzyskania odpowiedzi:</p> <p>Infliksymab: \$33 398,10</p> <p>Etanercept: \$34 628,96</p> <p>Tofacytynib: \$40 419,73</p> <p>Golimumab: \$41 158,51</p> <p>Adalimumab: \$48 274,24</p> <p>Certolizumab: \$50 066,26</p> <p>NNT:</p> <p>Infliksymab: 2,0</p> <p>Etanercept: 1,41</p> <p>Tofacytynib: 1,94</p> <p>Golimumab: 1,70</p> <p>Adalimumab: 1,81</p> <p>Certolizumab: 1,70</p>
<i>Velasquez 2015</i>	<p>Kraj: Chile</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS, po niepowodzeniu MTX</p> <p>Interwencja: tofacytynib</p> <p>Komparator(y): leki biologiczne (etanercept, infliksymab, tocilizumab, adalimumab, rytuksymab)</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok, 5 lat, 10 lat, horyzont dożywotni</p> <p>Modelowanie: mikrosymulacja</p> <p>Perspektywa: płatnik trzeciej strony (<i>third payer perspective</i>)</p> <p>Dyskontowanie: 3%</p>	<p>Uwzględniono koszty leków, podania oraz opieki medycznej.</p> <p>Koszty przyjęto bazując na wynikach przetargów publicznych oraz raportach ministerstwa zdrowia w Chile.</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem HAQ.</p> <p>Nie podano informacji o źródłach danych.</p>	<p>Sekwencja leczenia z tofacytynibem w ramach 1. linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. rok = US\$ 9 627; 0,78 QALY</li> <li>• horyzont dożywotni = US\$ 236 373</li> </ul> <p>Sekwencja leczenia z etanerceptem w ramach 1. linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. rok = US\$ 11 638; 0,68 QALY</li> <li>• horyzont dożywotni = US\$ 59 403</li> </ul> <p>Różnica wyników zdrowotnych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• horyzont dożywotni = 0,62 QALY na korzyść sekwencji leczenia z tofacytynibem.</li> </ul> <p>Wnioski: sekwencja z tofacytynibem jest sekwencją dominującą, tj. generuje mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne.</p>
<i>Woolcott 2015, Woolcott 2015(ViH)</i>	<p>Kraj: Kanada</p> <p>Forma publikacji: abstrakt</p> <p>Wskazanie: RZS (umiarkowane do ciężkiego), po niepowodzeniu MTX</p>	<p>Wykorzystano opublikowane analizy kosztów (zależność pomiędzy kosztami i HAQ-DI).</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem HAQ-DI. Uwzględniono zdarzenia niepożądane. Wykorzystano wyniki mieszane porównania pośredniego (<i>mixed</i>)</p>	<p>Sekwencja z tofacytynibem: \$298 434; 8,17 QALY</p> <p>Sekwencja bez tofacytynibu: \$305 158; 7,88 QALY</p> <p>Wnioski: sekwencja z tofacytynibem jest sekwencją</p>

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	<p>Interwencja: tofacytynib</p> <p>Komparator(y): aktualna praktyka kliniczna</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Modelowanie: mikrosymulacja (cykl modelu = 6 miesięcy)</p> <p>Perspektywa: płatnik trzeciej strony (<i>third payer perspective</i>)</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>		<p><i>treatment comparison</i>).</p> <p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów w oparciu o dane kanadyjskie.</p>	<p>dominującą, tj. generuje mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne.</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: prawdopodobieństwo, że sekwencja z tofacytynibem jest efektywna kosztowo jest wyższe od 80% przy progu opłacalności na poziomie \$30 000/QALY.</p>
<p>Woolcott 2015(<i>poster</i>)</p>	<p>Kraj: Kanada</p> <p>Forma publikacji: poster</p> <p>Wskazanie: RZS (umiarkowane do ciężkiego), po niepowodzeniu MTX</p> <p>Interwencja: tofacytynib</p> <p>Komparator(y): aktualna praktyka kliniczna</p> <p>Typ analizy: użyteczności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Modelowanie: mikrosymulacja (cykl modelu = 6 miesięcy)</p> <p>Perspektywa: kanadyjska opieka zdrowotna (<i>the Canadian healthcare perspective</i>)</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	<p>Wykorzystano opublikowane analizy kosztów (zależność pomiędzy kosztami i HAQ-DI).</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem HAQ-DI. Uwzględniono zdarzenia niepożądane. Wykorzystano wyniki mieszanego porównania pośredniego (<i>mixed treatment comparison</i>).</p> <p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów w oparciu o dane kanadyjskie.</p>	<p>Sekwencja z tofacytynibem: \$298 669; 8,18 QALY</p> <p>Sekwencja bez tofacytynibu: \$305 441; 7,88 QALY</p> <p>Wnioski: sekwencja z tofacytynibem jest sekwencją dominującą, tj. generuje mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne.</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości: prawdopodobieństwo, że sekwencja z tofacytynibem jest kosztowo efektywna wyniosło 77% przy progu opłacalności na poziomie \$50 000/QALY.</p>

Tabela 17. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych oceniających tofacytynib we wskazaniu leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów; publikacje dostępne w formie pełnych tekstów.

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski																																																																																				
<i>Bhattacharya 2015</i>	<p>Kraj: USA</p> <p>Wskazanie: RZS</p> <p>Interwencja/komparatory: tofacytynib, etanercept, adalimumab, infliksymab + MTX, certolizumab, golimumab + MTX</p> <p>Typ analizy: analiza wpływu na budżet</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok</p> <p>Modelowanie: tak (<i>budget impact model</i>)</p> <p>Perspektywa: płatnik za usługi zdrowotne w USA (<i>US healthcare payer</i>)</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	Koszty leków.	Nie uwzględniono.	<p>Roczny koszt stosowania tofacytynibu przez jednego pacjenta: \$ 29 592.</p> <p>Kohorta 600 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktualna praktyka (bez tofacytynibu): \$ 25 876 421</li> <li>przyszła praktyka (z tofacytynibem): \$ 25 426 652</li> <li>różnica: \$ 449 769 w całej kohorcie, \$ 0,04 w przeliczeniu na jednego pacjenta w skali miesiąca.</li> </ul> <p>Kohorta 2 050 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktualna praktyka (bez tofacytynibu): \$ 88 411 107</li> <li>przyszła praktyka (z tofacytynibem): \$ 86 874 394</li> <li>różnica: \$ 1 536 712 w całej kohorcie, \$ 0,13 w przeliczeniu na jednego pacjenta w skali miesiąca.</li> </ul> <p>Zastosowanie tofacytynibu nie pociąga za sobą negatywnych skutków dla budżetu.</p>																																																																																				
<i>Claxton 2016</i>	<p>Kraj: USA</p> <p>Wskazanie: RZS, po niepowodzeniu MTX</p> <p>Interwencja: tofacytynib</p> <p>Komparator(y): adalimumab, etanercept, certolizumab, tocilizumab</p> <p>Typ analizy: analiza efektywności kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok, 2 lata</p> <p>Modelowanie: model decyzyjny</p> <p>Perspektywa: płatnik za usługi zdrowotne w USA (<i>US payer</i>)</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p>	<p>Uwzględniono koszty leków, podania, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wykorzystano bazy danych.</p>	<p>Skuteczność mierzona parametrem ACR20/50/70.</p> <p>Wykorzystano wyniki z ramion randomizowanych badań klinicznych.</p>	<p>Poniższa tabela przedstawia koszty leczenia w zależności od stosowanego leku, w docelowej populacji 1 321 pacjentów obejmującej chorych po niepowodzeniu MTX</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Tofacitinib</th> <th>Adalimumab</th> <th>Etanercept</th> <th>Certolizumab</th> <th>Tocilizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Monoterapia u chorych po niepowodzeniu MTX</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Horyzont czasowy: 1 rok</b></td> </tr> <tr> <td>Koszt całkowity</td> <td>\$60 607 294</td> <td>\$74 368 973</td> <td>\$73 169 567</td> <td>\$67 909 788</td> <td>\$66 396 638</td> </tr> <tr> <td>Koszt/pacjent/miesiąc</td> <td>\$5,05</td> <td>\$6,20</td> <td>\$6,10</td> <td>\$5,66</td> <td>\$5,53</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów z ACR20</td> <td>1 055</td> <td>864</td> <td>971</td> <td>855</td> <td>1 059</td> </tr> <tr> <td>Koszt na pacjenta z ACR20</td> <td>\$57 424</td> <td>\$86 096</td> <td>\$75 335</td> <td>\$79 418</td> <td>\$62 690</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Horyzont czasowy: 2 lata</b></td> </tr> <tr> <td>Koszt całkowity</td> <td>\$128 596 040</td> <td>\$151 904 799</td> <td>\$151 268 017</td> <td>\$141 096 133</td> <td>\$139 014 925</td> </tr> <tr> <td>Koszt/pacjent/miesiąc</td> <td>\$5,36</td> <td>\$6,33</td> <td>\$6,30</td> <td>\$5,88</td> <td>\$5,79</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów z ACR20</td> <td>1 115</td> <td>967</td> <td>1 05</td> <td>960</td> <td>1 118</td> </tr> <tr> <td>Koszt na pacjenta z ACR20</td> <td>\$115 286</td> <td>\$157 072</td> <td>\$144 025</td> <td>\$146 919</td> <td>\$124 309</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Terapia skojarzona z MTX u chorych po niepowodzeniu MTX</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Horyzont czasowy: 1 rok</b></td> </tr> </tbody> </table>		Tofacitinib	Adalimumab	Etanercept	Certolizumab	Tocilizumab	<b>Monoterapia u chorych po niepowodzeniu MTX</b>						<b>Horyzont czasowy: 1 rok</b>						Koszt całkowity	\$60 607 294	\$74 368 973	\$73 169 567	\$67 909 788	\$66 396 638	Koszt/pacjent/miesiąc	\$5,05	\$6,20	\$6,10	\$5,66	\$5,53	Liczba pacjentów z ACR20	1 055	864	971	855	1 059	Koszt na pacjenta z ACR20	\$57 424	\$86 096	\$75 335	\$79 418	\$62 690	<b>Horyzont czasowy: 2 lata</b>						Koszt całkowity	\$128 596 040	\$151 904 799	\$151 268 017	\$141 096 133	\$139 014 925	Koszt/pacjent/miesiąc	\$5,36	\$6,33	\$6,30	\$5,88	\$5,79	Liczba pacjentów z ACR20	1 115	967	1 05	960	1 118	Koszt na pacjenta z ACR20	\$115 286	\$157 072	\$144 025	\$146 919	\$124 309	<b>Terapia skojarzona z MTX u chorych po niepowodzeniu MTX</b>						<b>Horyzont czasowy: 1 rok</b>					
	Tofacitinib	Adalimumab	Etanercept	Certolizumab	Tocilizumab																																																																																			
<b>Monoterapia u chorych po niepowodzeniu MTX</b>																																																																																								
<b>Horyzont czasowy: 1 rok</b>																																																																																								
Koszt całkowity	\$60 607 294	\$74 368 973	\$73 169 567	\$67 909 788	\$66 396 638																																																																																			
Koszt/pacjent/miesiąc	\$5,05	\$6,20	\$6,10	\$5,66	\$5,53																																																																																			
Liczba pacjentów z ACR20	1 055	864	971	855	1 059																																																																																			
Koszt na pacjenta z ACR20	\$57 424	\$86 096	\$75 335	\$79 418	\$62 690																																																																																			
<b>Horyzont czasowy: 2 lata</b>																																																																																								
Koszt całkowity	\$128 596 040	\$151 904 799	\$151 268 017	\$141 096 133	\$139 014 925																																																																																			
Koszt/pacjent/miesiąc	\$5,36	\$6,33	\$6,30	\$5,88	\$5,79																																																																																			
Liczba pacjentów z ACR20	1 115	967	1 05	960	1 118																																																																																			
Koszt na pacjenta z ACR20	\$115 286	\$157 072	\$144 025	\$146 919	\$124 309																																																																																			
<b>Terapia skojarzona z MTX u chorych po niepowodzeniu MTX</b>																																																																																								
<b>Horyzont czasowy: 1 rok</b>																																																																																								

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski					
				Koszt całkowity	\$63 127 535	\$75 726 239	\$74 467 450	\$68 860 603	\$68 503 703
				Koszt/pacjent/miesiąc	\$5,26	\$6,31	\$6,21	\$5,74	\$5,71
				Liczba pacjentów z ACR20	900	1 004	1 069	961	903
				Koszt na pacjenta z ACR20	\$70 123	\$75 448	\$69 676	\$71 635	\$75 830
				Horyzont czasowy: 2 lata					
				Koszt całkowity	\$132 687 087	\$155 709 298	\$154 258 796	\$142 891 347	\$141 432 866
				Koszt/pacjent/miesiąc	\$5,53	\$6,49	\$6,43	\$5,95	\$5,89
				Liczba pacjentów z ACR20	995	1 075	1 126	1 043	998
				Koszt na pacjenta z ACR20	\$133 311	\$119 388	\$114 748	\$123 492	\$132 923
				Poniższa tabela przedstawia koszty leczenia w zależności od stosowanego leku, w docelowej populacji 528 pacjentów obejmującej chorych po niepowodzeniu terapii TNF (terapii etanerceptem)					
						Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX	
				Monoterapia u chorych po niepowodzeniu MTX					
				Horyzont czasowy: 1 rok					
				Koszt całkowity	\$25 227 134		\$30 319 508		
Koszt/pacjent/miesiąc	\$2,10		\$2,53						
Liczba pacjentów z ACR20	363		352						
Koszt na pacjenta z ACR20	\$69 575		\$86 164						
Horyzont czasowy: 2 lata									
Koszt całkowity	\$53 022 456		\$61 633 990						
Koszt/pacjent/miesiąc	\$2,21		\$2,57						
Liczba pacjentów z ACR20	400		392						
Koszt na pacjenta z ACR20	\$132 500		\$157 273						
Wnioski: Zastosowanie tofacytynibu jest mniej kosztowne od komparatorów.									
ICER 2017	Kraj: USA Wskazanie: RZS Interwencja/komparatory: leki biologiczne oraz klasyczna DMARDs Typ analizy: użyteczności-kosztów Horyzont czasowy: dożywotni Modelowanie: tak (modelowanie przebiegu choroby według oceny	Uwzględniono koszty leków, podania, monitorowania, opieki medycznej, leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych, utraty produktywności.	Skuteczność mierzona parametrami ACR20/50/70 oraz HAQ-DI.  Wykorzystano wyniki meta-analizy sieciowej przeprowadzonej w ramach własnego przeglądu systematycznego (w analizie ekono-	Lek	Koszty leku	Koszty płatnika	Liczba lat życia	QALY	
				rytuksymab	\$366 768	\$464 864	16,79	12,70	
				abatacept (iv)	\$367 724	\$466 733	16,82	12,78	
				abatacept (sc)	\$452 292	\$566 053	16,87	12,90	
				tocilizumab (iv)	\$369 876	\$470 205	16,85	12,88	
				tocilizumab (sc)	\$329 324	\$424 674	16,83	12,81	
				tofacitinib	\$467 784	\$579 140	16,75	12,57	
				adalimumab	\$425 929	\$530 720	16,78	12,68	
				certolizumab pegol	\$417 742	\$522 473	16,84	12,86	
				etanercept	\$470 007	\$583 449	16,94	13,12	

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski																				
	ACR20/50/70 i HAQ-DI). Perspektywa: płatnik /system ochrony zdrowia (payer/health-system) Dyskontowanie: 3%		micznej nie zwrócono uwagi na istotność statystyczną różnic.	<table border="1"> <tr> <td>golimumab (sc)</td> <td>\$408 413</td> <td>\$512 875</td> <td>16,79</td> <td>12,69</td> </tr> <tr> <td>golimumab (iv)</td> <td>\$386 971</td> <td>\$488 380</td> <td>16,81</td> <td>12,75</td> </tr> <tr> <td>infliksymab</td> <td>\$381 243</td> <td>\$480 448</td> <td>16,79</td> <td>12,73</td> </tr> <tr> <td>cDMARD</td> <td>\$18 209</td> <td>\$67 819</td> <td>16,16</td> <td>10,69</td> </tr> </table> <p>Wnioski: Zastosowanie tofacytynibu generuje większe wydatki w porównaniu z komparatorami.</p>	golimumab (sc)	\$408 413	\$512 875	16,79	12,69	golimumab (iv)	\$386 971	\$488 380	16,81	12,75	infliksymab	\$381 243	\$480 448	16,79	12,73	cDMARD	\$18 209	\$67 819	16,16	10,69
golimumab (sc)	\$408 413	\$512 875	16,79	12,69																				
golimumab (iv)	\$386 971	\$488 380	16,81	12,75																				
infliksymab	\$381 243	\$480 448	16,79	12,73																				
cDMARD	\$18 209	\$67 819	16,16	10,69																				
Jansen 2017	Kraj: USA Wskazanie: RZS (umiarkowana do dużej aktywności) Interwencja: sekwencje leczenia biologicznymi DMARDs z tofacytynibem Komparator: klasyczne DMARDs Typ analizy: : analiza efektywności kosztów Horyzont czasowy: dożywotni Modelowanie: mikrosymulacja (cykl modelu = 6 miesięcy) Perspektywa: społeczna Dyskontowanie: 3%	Uwzględniono koszty leków, podania, monitorowania, wizyt lekarskich, radiografii klatki piersiowej, badanie gruźlicy w przypadku niektórych interwencji oraz koszty hospitalizacji i koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych.	Skuteczność mierzona parametrami HAQ oraz ACR20/50/70.	<table border="1"> <tr> <td>Porównanie</td> <td>Koszt uzyskania QALY</td> </tr> <tr> <td>Klasyczne DMARD vs sekwencja: etanercept + MTX → adalimumab + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib + MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne</td> <td>139 514 \$/QALY</td> </tr> <tr> <td>Klasyczne DMARD vs sekwencja: adalimumab + MTX → etanercept + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne</td> <td>139 985 \$/QALY</td> </tr> <tr> <td>Klasyczne DMARD vs sekwencja: abatacept sc + MTX → etanercept + MTX → adalimumab + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne</td> <td>137 689 \$/QALY</td> </tr> <tr> <td>Klasyczne DMARD vs sekwencja: abatacept sc + MTX → adalimumab + MTX → etanercept + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne</td> <td>137 810 \$/QALY</td> </tr> <tr> <td>Klasyczne DMARD vs sekwencja: etanercept + MTX → certolizumab pegol + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne</td> <td>134 265 \$/QALY</td> </tr> <tr> <td>Klasyczne DMARD vs sekwencja: adalimumab + MTX → certolizumab pegol + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne</td> <td>135 391 \$/QALY</td> </tr> <tr> <td>Klasyczne DMARD vs sekwencja: certolizumab pegol+ MTX → etanercept + MTX → tocilizumab + MTX → abatacept SC + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne</td> <td>129 926 \$/QALY</td> </tr> <tr> <td>Klasyczne DMARD vs sekwencja: certolizumab pegol + MTX → adalimumab + MTX → tocilizumab + MTX → abatacept sc + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne</td> <td>130 808 \$/QALY</td> </tr> <tr> <td>Klasyczne DMARD vs sekwencja: certolizumab pegol+ MTX → golimumab+ MTX → tofacitinib + MTX → tocilizumab+ MTX → abatacept sc+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne</td> <td>125 609 \$/QALY</td> </tr> </table> <p>Wnioski: Sekwencje leczenia z tofacytynibem oraz biologicznymi DMARD są efektywne kosztowo z perspektywy społecznej w USA w porównaniu do terapii klasycznymi lekami z grupy DMARD (WTP = 150 000 \$/QALY).</p>	Porównanie	Koszt uzyskania QALY	Klasyczne DMARD vs sekwencja: etanercept + MTX → adalimumab + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib + MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	139 514 \$/QALY	Klasyczne DMARD vs sekwencja: adalimumab + MTX → etanercept + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	139 985 \$/QALY	Klasyczne DMARD vs sekwencja: abatacept sc + MTX → etanercept + MTX → adalimumab + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	137 689 \$/QALY	Klasyczne DMARD vs sekwencja: abatacept sc + MTX → adalimumab + MTX → etanercept + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	137 810 \$/QALY	Klasyczne DMARD vs sekwencja: etanercept + MTX → certolizumab pegol + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	134 265 \$/QALY	Klasyczne DMARD vs sekwencja: adalimumab + MTX → certolizumab pegol + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	135 391 \$/QALY	Klasyczne DMARD vs sekwencja: certolizumab pegol+ MTX → etanercept + MTX → tocilizumab + MTX → abatacept SC + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	129 926 \$/QALY	Klasyczne DMARD vs sekwencja: certolizumab pegol + MTX → adalimumab + MTX → tocilizumab + MTX → abatacept sc + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	130 808 \$/QALY	Klasyczne DMARD vs sekwencja: certolizumab pegol+ MTX → golimumab+ MTX → tofacitinib + MTX → tocilizumab+ MTX → abatacept sc+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	125 609 \$/QALY
Porównanie	Koszt uzyskania QALY																							
Klasyczne DMARD vs sekwencja: etanercept + MTX → adalimumab + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib + MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	139 514 \$/QALY																							
Klasyczne DMARD vs sekwencja: adalimumab + MTX → etanercept + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	139 985 \$/QALY																							
Klasyczne DMARD vs sekwencja: abatacept sc + MTX → etanercept + MTX → adalimumab + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	137 689 \$/QALY																							
Klasyczne DMARD vs sekwencja: abatacept sc + MTX → adalimumab + MTX → etanercept + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	137 810 \$/QALY																							
Klasyczne DMARD vs sekwencja: etanercept + MTX → certolizumab pegol + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	134 265 \$/QALY																							
Klasyczne DMARD vs sekwencja: adalimumab + MTX → certolizumab pegol + MTX → abatacept sc + MTX → tocilizumab + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	135 391 \$/QALY																							
Klasyczne DMARD vs sekwencja: certolizumab pegol+ MTX → etanercept + MTX → tocilizumab + MTX → abatacept SC + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	129 926 \$/QALY																							
Klasyczne DMARD vs sekwencja: certolizumab pegol + MTX → adalimumab + MTX → tocilizumab + MTX → abatacept sc + MTX → tofacytynib+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	130 808 \$/QALY																							
Klasyczne DMARD vs sekwencja: certolizumab pegol+ MTX → golimumab+ MTX → tofacitinib + MTX → tocilizumab+ MTX → abatacept sc+ MTX → rytuksymab + MTX → leki niebiologiczne	125 609 \$/QALY																							

**Publikacja      Metodyka      Dane kosztowe      Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa      Wyniki i wnioski**

**Lee 2015**

Kraj: Korea Południowa  
Wskazanie: RZS ( umiarkowane do ciężkiego) po niepowodzeniu klasycznych DMARDs  
Interwencja: tofacytynib (a następnie: adalimumab, drugi inhibitor TNF, lek biologiczny inny niż inhibitor TNF, leczenie paliatywne); w dodatkowych wariantach uwzględniono tofacytynib w 2. 3. i 4. linii leczenia.  
Komparator(y): adalimumab (a następnie: drugi inhibitor TNF, lek biologiczny inny niż inhibitor TNF, leczenie paliatywne)  
Typ analizy: użyteczności kosztów  
Horyzont czasowy: dożywotni  
Modelowanie: tak (modelowanie przebiegu choroby według zmian w ACR20/50/70)  
Perspektywa: społeczna  
Dyskontowanie: 5%

Uwzględniono koszty medyczne bezpośrednie (leki, podanie, monitorowanie, wizyty ambulatoryjne, leczenie zdarzeń niepożądaných) oraz koszty bezpośrednie niemedyce (transport, czas pacjenta).

Skuteczność mierzona parametrami ACR20/50/70 oraz HAQ-DI.  
Wykorzystano wyniki z ramion randomizowanych badań klinicznych.

	Analiza podstawowa		Warianty dodatkowe analizy		
	Aktualna praktyka (adalimumab)	Tofacytynib (1. linia)	Tofacytynib (2. linia)	Tofacytynib (3. linia)	Tofacytynib (4. linia)
Koszty leków, KRW	100 621 457	121 102 168	117 704 026	118 195 110	119 002 161
inne koszty, KRW	15 579 210	14 747 228	14 887 268	14 873 509	15 012 465
Koszty łączne, KRW	116 200 667	135 849 396	132 591 294	133 068 619	134 014 626
QALY	5,01	6,50	6,12	6,09	6,09
Wyniki inkrementalne					
Koszty leków, KRW		20 480 712	17 082 569	17 573 654	18 380 704
inne koszty, KRW		-831 982	-691 942	-705 701	-566 745
Koszty łączne, KRW		19 648 730	16 390 627	16 867 952	17 813 959
QALY		1,49	1,10	1,08	1,08
ICUR,KRW/QALY		13 228 910	14 873 452	15 641 305	16 564 622

Wnioski:  
Stosowanie tofacytynibu jest kosztowo-efektywne.

**Rendas-Baum 2017**

Kraj: USA  
Wskazanie: RZS po niepowodzeniu inhibitora TNF /po niepowodzeniu MTX  
Interwencja: tofacytynib  
Komparator(y): placebo /adalimumab  
Typ analizy: analiza kosztów i konsekwencji  
Horyzont czasowy: 3 miesiące  
Modelowanie: zależność pomiędzy oceną w skali SD36v2 i wydatkami na leczenie.  
Perspektywa: pacjenta

Uwzględniono koszty leków, hospitalizacji, wizyt specjalistyczne.

Uwzględniono wyniki dwóch badań 3 fazy (ORAL Step, ORAL Standard).

RZS po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF  
Zmniejszenie miesięcznych wydatków (MME, ang. *monthly medical expenditure*) było większe w grupie leczonej tofacytynibem (spadek większy o \$100) w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo).  
W grupie leczonej tofacytynibem: zmniejszenie ryzyka utraty pracy o nie mniej niż 16%; ryzyko utraty pracy zmniejsza się o około 20% (P<0.001 vs placebo).

RZS po niepowodzeniu leczenia MTX  
Zmniejszenie miesięcznych wydatków (MME) było większe w grupie leczonej tofacytynibem (spadek większy o \$70) w porównaniu z pacjentami w grupie kontrolnej (placebo).  
W grupie leczonej tofacytynibem: zmniejszenie szansy utraty pracy o nie mniej niż 31%; ryzyko utraty pracy zmniejsza się o nie mniej niż 25% (P<0.001 vs placebo).

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	i ubezpieczyciela Dyskontowanie: nie podano informacji			



## 1.7. Wyniki analizy podstawowej

### 1.7.1. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki analizy klinicznej)

Tabela 18 przedstawia wyniki metaanaliz wyrażone ilorazem szans (OR, ang. *Odds Ratio*) w ocenie punktów końcowych dotyczących oceny DAS28 oraz wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wskaźnik DAS28 jest kluczowym kryterium skuteczności terapii według wnioskowanego programu lekowego. Wszystkie szczegółowe dane przedstawiono w analizie klinicznej (AKL Xeljanz 2017).

Tabela 18. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – punkty końcowe dotyczące oceny DAS28 oraz wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Populacja	Terapia TOFA ± DMARDs	Punkt końcowy oceniony w analizie klinicznej	Porównanie*	OR (95% CrI) (wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką)	
populacja po niepowodzeniu klasycznych DMARDs	TOFA w monoterapii	uzyskanie remisji wg DAS28(OB)	TOFA mono vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA mono vs TOC mono	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA mono vs ADA mono	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA mono vs ETN mono	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
		ciężkie zdarzenia niepożądane	TOFA mono vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA mono vs TOC mono	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA mono vs ADA mono	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA mono vs ETN mono	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
	TOFA w skojarzeniu z csDMARDs	uzyskanie remisji wg DAS28(OB)	TOFA+csDMARDs vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs TOC+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs INF+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs GOL+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs ADA+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs ETN+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs CER+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
		uzyskanie remisji wg DAS28(CRP)	TOFA+csDMARDs vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs GOL+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs ADA+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			TOFA+csDMARDs vs ETN+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	
			ciężkie zdarzenia niepożądane	TOFA+csDMARDs vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>
				TOFA+csDMARDs vs TOC+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>
				TOFA+csDMARDs vs INF+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>
				TOFA+csDMARDs vs GOL+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>
TOFA+csDMARDs vs ADA+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>				
TOFA+csDMARDs vs ETN+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>				
TOFA+csDMARDs vs CER+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>				
TOFA+csDMARDs vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>				
populacja po niepowodzeniu leków biologicznych	uzyskanie remisji wg DAS28(OB)	TOFA+csDMARDs vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>		
		TOFA+csDMARDs vs TOC+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>		
		TOFA+csDMARDs vs RTX+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>		
		TOFA+csDMARDs vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>		
	ciężkie zdarzenia niepożądane	TOFA+csDMARDs vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>		
		TOFA+csDMARDs vs TOC+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>		
		TOFA+csDMARDs vs RTX+csDMARDs	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>		
		TOFA+csDMARDs vs csDMARDs(±PBO)	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>		

Przedstawione powyżej wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego RZS.

### 1.7.2. Zestawienie oszacowań kosztów

W następujących podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej, tj. zestawienie oszacowań kosztów w horyzoncie 18-miesięcznym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Wyniki przedstawiono w podziale na kategorie kosztowe oraz koszty inkrementalne obliczone jako różnica pomiędzy kosztem stosowania tofacytynibu i kosztem stosowania komparatora.

#### 1.7.2.1. Omówienie wyników w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) dla produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib)



Koszty kwalifikacji (338 zł) oraz monitorowania (1 150 zł) są identyczne dla każdej technologii medycznej, tj. dla interwencji i komparatorów. Powyższe wynika z faktu, że kwalifikacja dotyczy każdego pacjenta, czyli koszt kwalifikacji generowany jest przed rozpoczęciem leczenia każdym z leków. Koszt monitorowania rozliczany jest w formie ryczałtu rocznego zatem koszt monitorowania zależy przede wszystkim od długości leczenia; przy równej długości leczenia koszty monitorowania są równe.

**Koszt stosowania aktualnej praktyki, której koszt obliczono jako średni koszt ważony udziałem danego leku w liczbie leczonych pacjentów z RZS, oszacowano na 61,5 tys. zł, z czego największą część stanowią koszty leków – 56,8 tys. zł; koszt podania oszacowano na 3,2 tys. zł; koszty kwalifikacji oraz monitorowania podano we wcześniejszym akapicie.**

Spośród poszczególnych leków finansowanych aktualnie w ramach programu lekowego leczenia RZS:

- największy koszt wiązał się z tocilizumabem, stosowanym u 23,8% pacjentów – 69,2 tys. zł (podanie: 9,6 tys. zł; lek: 58,2 tys. zł);
- najmniejszy koszt wiązał się infliksymabem, stosowanym u 3,1% pacjentów – 32,5 tys. zł (podanie: 5,3 tys. zł; lek: 25,8 tys. zł).

Koszty stosowania pozostałych leków finansowanych aktualnie w ramach programu lekowego leczenia RZS kształtowały się na następującym poziomie:

- adalimumab, stosowany u 24,0% pacjentów – 66,2 tys. zł (podanie: 747 zł; lek: 63,9 tys. zł);
- etanercept, stosowany u 23,9% pacjentów – 58,9 tys. zł (podanie: 747 zł; lek: 56,6 tys. zł);
- golimumab, stosowany u 6,7% pacjentów – 61,6 tys. zł (podanie: 747 zł; lek: 59,4 tys. zł);
- certolizumab pegol, stosowany u 8,8% pacjentów – 45,9 tys. zł (podanie: 747 zł; lek: 43,7 tys. zł);
- rytuksymab, stosowany u 9,7% pacjentów – 60,8 tys. zł (podanie: 2,9 tys. zł; lek: 56,4 tys. zł).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W przytoczonych powyżej porównaniach zmniejszenie wydatków płatnika na podanie leków wynika z faktu, że wydanie tofacytynibu (przyjmowanego w postaci tabletek) w trybie ambulatoryjnym jest mniej kosztowne od podania w ramach hospitalizacji wymaganej przy podaniu infliksymabu, tocilizumabu oraz rytuksymabu (podawanych w formie wlewów dożylnych).

**1.7.2.2. Omówienie wyników w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) dla produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib)**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Tabela 19 [REDACTED]

Koszty kwalifikacji (338 zł) oraz monitorowania (1 150 zł) są identyczne dla każdej technologii medycznej, tj. dla interwencji i komparatorów. Powyższe wynika z faktu, że kwalifikacja dotyczy każdego pacjenta, czyli koszt kwalifikacji generowany jest przed rozpoczęciem leczenia każdym z leków. Koszt monitorowania rozliczany jest w formie ryczałtu rocznego zatem koszt monitorowania zależy przede wszystkim od długości leczenia; przy równej długości leczenia koszty monitorowania są równe.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** przedstawia zestawienie kosztów leczenia poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego RZS z odniesieniem do wyników wariantów z i bez RSS dla tofacytynibu (horyzont 18 miesięcy; perspektywa NFZ).

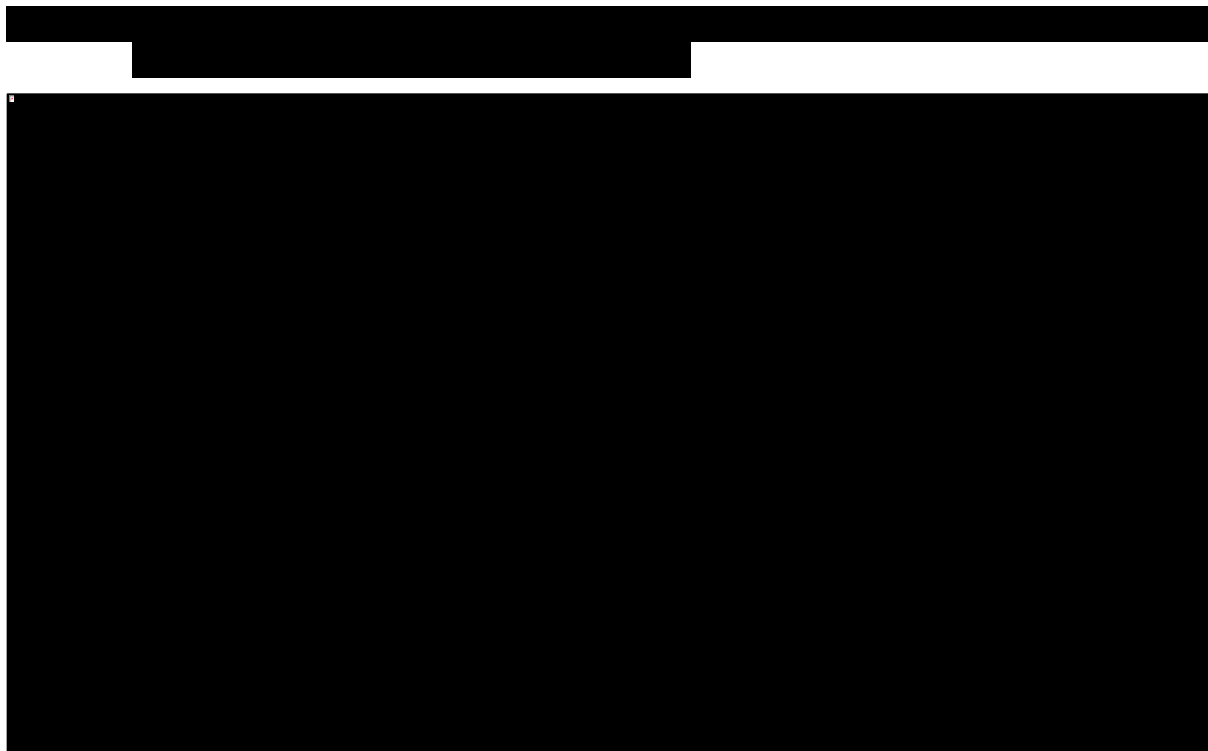


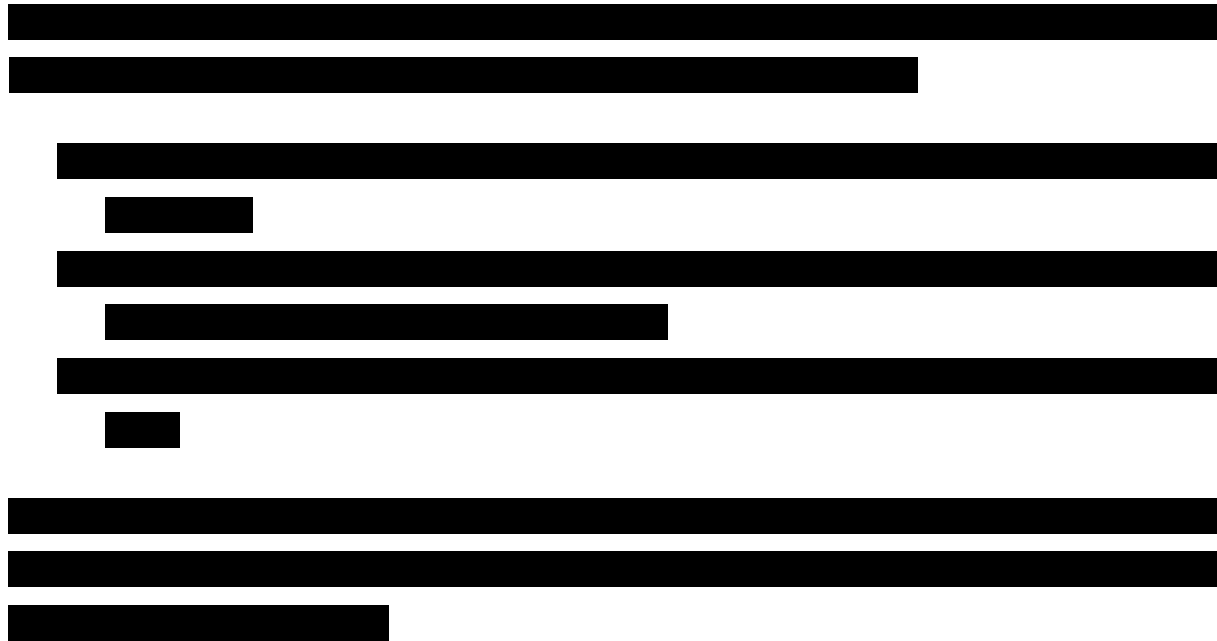
Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie oszacowań kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta, horyzont 18-miesięczny, perspektywa płatnika publicznego (NFZ).

	Tofacytynib z RSS	Tofacytynib bez RSS	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tocilizumab	Rytuksymab	Aktualna praktyka (komparator uśredniony)
Aktualny udział w liczbie leczonych pacjentów z RZS			24,0%	23,9%	6,7%	3,1%	8,8%	23,8%	9,7%	100,0%
<b>Koszty całkowite</b>			<b>66 158,53 zł</b>	<b>58 872,33 zł</b>	<b>61 591,85 zł</b>	<b>32 546,13 zł</b>	<b>45 934,71 zł</b>	<b>69 219,85 zł</b>	<b>60 758,92 zł</b>	<b>61 503,07 zł</b>
w tym:										
kwalifikacja	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł
podanie	746,82 zł	746,82 zł	746,82 zł	746,82 zł	746,82 zł	5 284,39 zł	746,82 zł	9 572,16 zł	2 873,97 zł	3 194,80 zł
lek			63 924,12 zł	56 637,93 zł	59 357,44 zł	25 774,15 zł	43 700,30 zł	58 160,11 zł	56 397,37 zł	56 820,69 zł
monitorowanie	1 149,58 zł	1 149,58 zł	1 149,58 zł	1 149,58 zł	1 149,58 zł	1 149,58 zł	1 149,58 zł	1 149,58 zł	1 149,58 zł	1 149,58 zł
<b>Koszt inkrementalny wariant z RSS</b>			<b>- 9 254,10 zł</b>	<b>- 1 967,91 zł</b>	<b>- 4 687,42 zł</b>	<b>24 358,30 zł</b>	<b>10 969,72 zł</b>	<b>- 12 315,43 zł</b>	<b>- 3 854,49 zł</b>	<b>- 4 598,64 zł</b>
w tym:										
kwalifikacja			0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
podanie			0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	- 4 537,57 zł	0,00 zł	- 8 825,34 zł	- 2 127,15 zł	- 2 447,98 zł
lek										
monitorowanie			0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
<b>Koszt inkrementalny wariant bez RSS</b>			<b>393,52 zł</b>	<b>7 679,72 zł</b>	<b>4 960,20 zł</b>	<b>34 005,93 zł</b>	<b>20 617,34 zł</b>	<b>- 2 667,80 zł</b>	<b>5 793,13 zł</b>	<b>5 048,99 zł</b>
w tym:										
kwalifikacja			0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
podanie			0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	- 4 537,57 zł	0,00 zł	- 8 825,34 zł	- 2 127,15 zł	- 2 447,98 zł
lek										
monitorowanie			0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł



### 1.8. Wyniki analizy wrażliwości; warianty z RSS i bez RSS

Tabela 20 (str. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**) oraz Wykres 6 (str. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**) przedstawiają wyniki analizy wrażliwości – przedstawione zostały całkowite koszty stosowania poszczególnych leków oraz koszty inkrementalne obliczone jako różnica pomiędzy kosztem całkowitym stosowania tofacytynibu i kosztem całkowitym stosowania komparatora.



















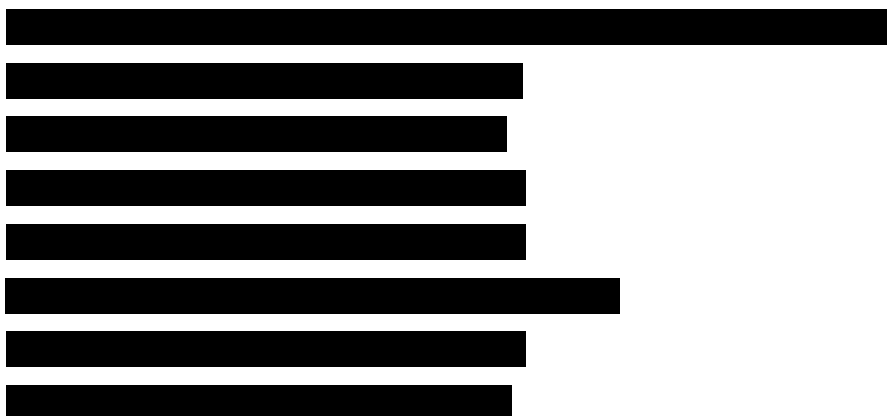




### 1.9. Wyniki analizy progowej; warianty z RSS i bez RSS

Tabela 21 (str. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**) przedstawia wyniki analizy progowej, w ramach której dla porównania z każdym komparatorem wyznaczono koszt opakowania jednostkowego produktu Xeljanz (tofacytynib), dla którego w horyzoncie czasowym analizy koszt całkowity związany ze stosowaniem tofacytynibu równy jest kosztowi całkowitemu związanemu ze stosowaniem komparatora.

W ramach analizy podstawowej wyznaczono następujące progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz dla poszczególnych porównań:



W ramach analizy wrażliwości wyznaczono następujące progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz dla poszczególnych porównań (podano ceny w postaci: minimalna – maksymalna spośród wszystkich wariantów z analizy wrażliwości):







### 1.10. Ograniczenia analizy

W związku z wykazaniem w analizie klinicznej brakiem istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy tofacytynibem i lekami aktualnie finansowanymi w ramach programu lekowego leczenia RZS, niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, zostało zatem przeprowadzone oszacowanie kosztów bez modelowania wyników zdrowotnych.

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że w przypadku przeprowadzenia minimalizacji kosztów, gdy koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są niezmiennie w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego (np. 1 rok). Oszacowanie kosztów stosowania leków w horyzoncie jednostkowym sprawia, że obliczenia w niniejszej analizie nie były skomplikowane (uwzględniono jedynie koszty kwalifikacji, podania, leków i diagnostyki), co przełożyło się na małą liczbę wymaganych założeń oraz potencjalnych ograniczeń analizy:

1. Koszty jednostkowe leków aktualnie finansowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS (program lekowy B.33.) przyjęto w oparciu o analizę danych NFZ informujących o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań za okres 01.2016-05.2017. Uwzględnienie danych NFZ pozwoliło uwzględnić realną kwotę refundacji za leki dostępne w programie lekowym leczenia RZS. Analiza średniej miesięcznej kwoty refundacji za opakowania jednostkowe poszczególnych leków wskazuje na nieznaczne wahania (zobacz Tabela 24, str. 108), w związku z czym wyniki niniejszej analizy mogą również nieznacznie różnić się w zależności od przyjętego okresu rozliczeniowego NFZ, z którego to okresu zostałyby przyjęte średnie ceny jednostkowe leków. Jednocześnie obliczenia przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości przy założeniu danych z alternatywnych okresów dotyczących kwoty refundacji za opakowania jednostkowe, wykazały, że w wariancie z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Xeljanz, wnioski z analizy ekonomicznej są stabilne [REDACTED]
2. Częstotliwość wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem/wydaniem leków stosowanych w formie doustnej (tofacytynib) albo w postaci wstrzyknięć podskórnych (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab) przyjęto w oparciu o publikację *Koligat 2014* (78 pacjentów leczonych w Wielospecjalistycznym Szpitalu Miejskim im. Józefa Strusia w Poznaniu w okresie od 2010 do 2011 roku). W związku z faktem, że w publikacji *Koligat 2014* analizowano pacjentów z jednego ośrodka specjalizującego się w leczeniu chorych na RZS, potencjalnie częstotliwość wizyt w populacji wszystkich chorych może być nieznacznie inna. W analizie wrażliwości przyjęto, że wizyty ambulatoryjne związane z podaniem/wydaniem leków będą

częstsze (co 8 tygodni, w miejsce 12-tygodniowych okresów z analizy podstawowej) – wyniki analizy wrażliwości nie wpłynęły istotnie na wyniki.

Należy ponadto zaznaczyć, że w analizie ekonomicznej dotyczącej produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) podawanego w formie podskórnej przyjęto arbitralne założenie o częstotliwości wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem/wydaniem leku na poziomie 4 wizyt w skali roku (tj. wizyta co 13 tygodni) (*RoActemra BIA 2017, RoActemra AE 2017*), co jest częstością bardzo zbliżoną do przyjętej w niniejszej analizie. W ocenie przeprowadzonej przez AOTMiT założenie to nie zostało zakwestionowane (*RoActemra AWA 2017*).

## 1.11. Dyskusja

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest układową chorobą tkanki łącznej, w której przebiegu dochodzi do trwałego uszkodzenia chrząstki stawowej oraz nadżerek kości, co skutkuje upośledzeniem funkcji stawów (*Kłak 2016, Koligat 2014, Raciborski 2015*). W Polsce liczba chorych na RZS kształtuje się na poziomie 252 tys. przypadków; na przestrzeni lat 2012 – 2016 roczny wzrost liczby pacjentów wynosił 3 tys. – 6 tys. pacjentów (*RoActemra AWA 2017*).

Głównym celem leczenia powinno być uzyskanie i utrzymanie remisji lub niskiej aktywności choroby, co pozwala wydłużyć okres sprawności chorego (*EULAR 2017*). Pierwszym leczeniem z wyboru są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) oraz glikokortykosteroidy. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji należy rozważyć zastosowanie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (abatacept, rytuksymab, tocilizumab, clazakizumab, sarilumab, sirukumab, inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), a także leki biopodobne) oraz inhibitory kinaz Janusowych (baricytynib, tofacytynib) (*EULAR 2017*). W warunkach polskich w aktualnym programie lekowym leczenia RZS refundacji podlegają następujące leki: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab. Wobec relatywnie wysokich kosztów tych leków z perspektywy pacjenta, jedynie refundacja tych leków w ramach programu lekowego stanowi realny dostęp pacjentów do tych terapii.

Wprowadzenie leków biologicznych do terapii chorych na RZS przełożyło się na ogólną poprawę kontroli choroby (*Kievit 2013*). Jednak u części pacjentów leki biologiczne nie pozwalają na pełną kontrolę choroby, gdyż u 20-58% pacjentów leczenie biologiczne nie pozwala na jej uzyskanie (*Rubbert-Roth 2009, Redlich 2003*), u niemal 40% pacjentów uzyskana odpowiedź na leczenie zostaje z czasem utracona (*Taylor 2015*), natomiast w przypadku 11-17% pacjentów leczenie zostaje przerwane z powodu zdarzeń niepożądanych (*Hyrich 2007*). Dodatkowo aspektem ograniczającym skuteczność leków biologicznych jest fakt, że w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF zastosowanie kolejnego inhibitora TNF nie przynosi już tak znaczących korzyści klinicznych (*Karlosson 2008, Rubbert-Roth 2009*).

W Polsce do programu lekowego leczenia RZS lekami biologicznymi kwalifikuje się rocznie ponad 4 tys. pacjentów, czyli 1,6% pacjentów spośród wszystkich chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (*RoActemra AWA 2017, NFZ 14/03/2017*). Dla porównania w innych krajach odsetek pacjentów leczonych lekami biologicznymi jest znacznie wyższy: 3% do 6% we Francji, 2% do 4% w Czechach, 9% do 19% w Hiszpanii, 11% do 23% w Szwecji i Anglii (*Stajszczyk 2013*).



Tofacytynib jest nową cząsteczką stanowiącą skuteczną i bezpieczną alternatywę wobec leków biologicznych. Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem kinaz z rodziny JAK. Tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Powyższe skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. (*ChPL Xeljanz*)

Wprowadzenie nowych cząsteczek o nowym mechanizmie działania stanowiłoby niezwykle ważne poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie biologiczne (*unmet need*). Dla zapewnienia optymalnej kontroli choroby ważne jest aby wprowadzić do praktyki klinicznej innowacyjne cząsteczki o nowych mechanizmach działania w związku z ograniczoną skutecznością terapii w przypadku pierwotnej lub wtórnej nieskuteczności terapii lekami biologicznymi.

Tofacytynib, jako silny inhibitor kinaz z rodziny JAK, jest przykładem celowanej cząsteczki syntetycznej, nie stanowi więc leku biologicznego (*ChPL Xeljanz*). Odmienny – w stosunku do leków biologicznych – mechanizm działania może skutkować mniejszą immunogennością tofacytynibu, czego wynikiem byłby mniejszy odsetek produkowanych przeciwciał, które zmniejszają efektywność terapii poprzez eliminację substancji czynnych z ustroju. Aspekt immunogenności jest bardzo ważny w przypadku chorób przewlekłych, gdy konieczne jest przyjmowanie leków do końca życia. W związku z większą immunogennością leki biologiczne wraz z upływem czasu tracą swoją pierwotną skuteczność, podczas gdy skuteczność tofacytynibu utrzymuje się przez dłuższy czas.

Ważne jest również, że skuteczność tofacytynib widoczna jest już po dwóch tygodniach od podania pierwszej dawki, co zostało wykazane w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej *AKL Xeljanz 2017*. Natomiast efekty działania leków biologicznych widoczne są dopiero po około 3 miesiącach. Szybki efekt terapeutyczny może bezpośrednio przełożyć się na polepszenie przestrzegania zaleceń dotyczących schematu dawkowania pacjenta (*compliance*); może poprawić zdolność pacjenta do samoobsługi oraz przyspieszyć powrót do codziennej sprawności psychoruchowej i pracy zawodowej.

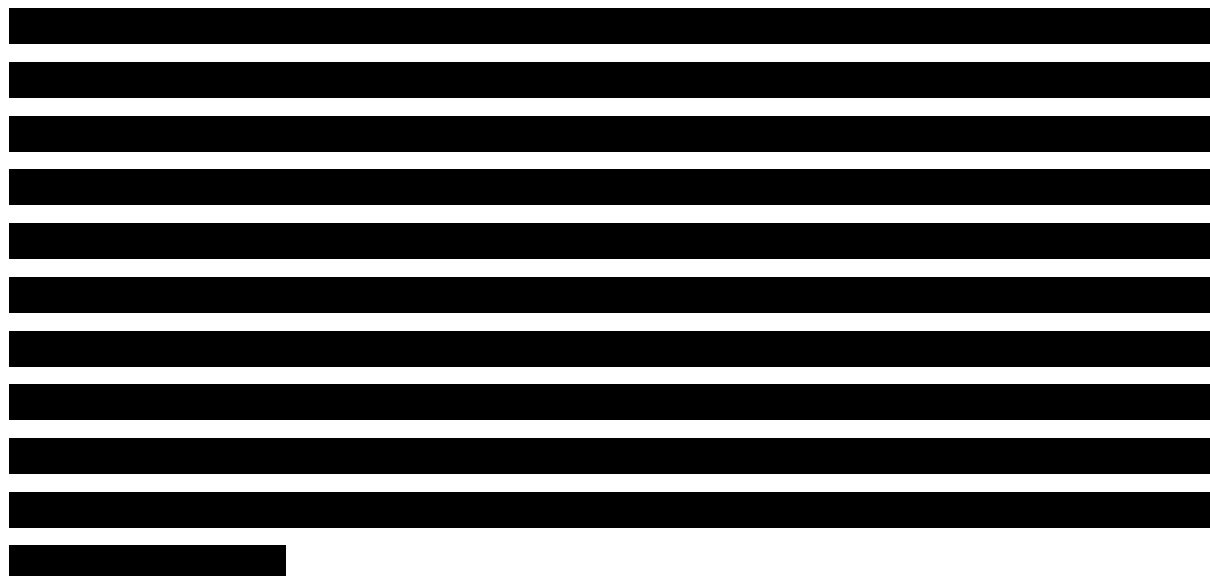
W związku z niską dostępnością do leków biologicznych w Polsce, ważne jest również wprowadzanie terapii obniżających koszty leczenia, skutkiem czego w tym samym budżecie możliwe będzie leczenie większej liczby chorych (*Tłustołowicz 2014, Stajszyk 2013, Świerkot 2014*). Oprócz wprowadzania leków biopodobnych (co miało miejsce w przypadku etanerceptu oraz infliksymabu) o cenie niższej od leków oryginalnych możliwe jest wprowadzenie refundacji nowych cząsteczek o potwierdzonej



Aktualnie w ramach programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów finansowane są leki podawane w formie wstrzyknięć podskórnych (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab) albo w formie wlewów dożylnych (infliksymab, rytuksymab, tocilizumab). W przypadku leków podawanych w formie wlewu dożylnego, każdorazowe podanie powinno mieć miejsce w ramach hospitalizacji jednodniowej. W przypadku leków podawanych w formie wstrzyknięć podskórnych personel medyczny powinien przeszkolić pacjenta w zakresie samodzielnego aplikowania leku. Produkt leczniczy Xeljanz (tofacytynib) dostępny jest w formie tabletek powlekanych, które należy przyjmować codziennie. Należy również zaznaczyć, że w przypadku leków samodzielnie aplikowanych przez pacjenta w formie wstrzyknięć podskórnych (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab), leki te należy przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C-8°C, a przed wykonaniem wstrzyknięcia opakowanie leku powinno być ogrzane do temperatury pokojowej poprzez pozostawienie leku w temperaturze pokojowej przez 15 do 30 minut. Przechowywanie produktu leczniczego Xeljanz nie wymaga specjalnych zaleceń dotyczących temperatury co może stanowić duże udogodnienie dla chorego zarówno w sytuacjach codziennych, jak również np. w przypadku podróży.

Preferencje pacjentów odnośnie drogi podania i częstości stosowania są różne i bardzo zindywidualizowane (*Alten 2016, Augustowski 2013, Bolge 2016, Huynh 2014, Nolla 2016, Scarpato 2010*). Część pacjentów preferuje leki podawane w formie wlewów dożylnych, gdyż podanie ich wiąże się z hospitalizacją zapewniającą poczucie bezpieczeństwa, podczas gdy dla części pacjentów ważniejsza jest wygoda przyjmowania leku w warunkach domowych (*Scarpato 2010*). Doustna droga podania oraz wstrzyknięcia podskórne są preferowane na równi, podczas gdy wlewy dożylne są mniej preferowane przez pacjentów (*Alten 2016, Augustowski 2013*). Pewna część pacjentów preferuje również leki stosowane z większą częstotliwością (*Augustowski 2013, Louder 2016*). Powyższe aspekty dotyczące preferencji wskazują, że wprowadzenie finansowania tofacytynibu podawanego doustnie może dla części pacjentów stanowić dostęp do skutecznej, bezpiecznej, jak i wygodnej terapii.

Należy podkreślić, że w opinii ekspertów klinicznych wprowadzanie tańszych terapii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów jest jednym z kluczowych aspektów pozwalających znacząco poszerzyć dostęp do leczenia bez zwiększenia wydatków (*Tłustochowicz 2014, Stajszczyk 2013, Świerkot 2014*).



Zarówno pozytywne rekomendacje refundacji, jak i wprowadzenie refundacji tofacytynibu wynikają przede wszystkim z faktu, że tofacytynib został bardzo dokładnie przebadany. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu zostały niezwykle szeroko i zarazem bardzo szczegółowo ocenione w ramach licznych badań klinicznych o wysokiej jakości metodologicznej. W sytuacji podejmowania decyzji o wprowadzeniu refundacji tofacytynibu, decyzja może zostać oparta na bardzo dużej ilości wiarygodnych danych, co pozwala na zminimalizowanie niepewności odnośnie zasadności refundacji. Do analizy klinicznej włączono aż 16 publikacji przedstawiających wyniki randomizowanych badań klinicznych oraz 13 publikacji opisujących badania bez randomizacji dla tofacytynibu (badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej). Analiza kliniczna zawierała również poszerzoną analizę bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu, do której to analizy włączono zarówno badania retrospektywne, badania bezpieczeństwa tofacytynibu przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo tofacytynibu w RZS. Zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obrazujące realną praktykę kliniczną, wskazały, że tofacytynib jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu chorych na RZS.

## 1.12. Wnioski końcowe

- Obecnie w Polsce reumatoidalne zapalenie stawów jest zdiagnozowane u ponad 250 tys. chorych z czego jedynie ponad 4 tys. pacjentów jest leczonych w ramach programu lekowego, co stanowi bardzo nieznaczny odsetek w porównaniu z innymi krajami europejskimi (*RoActemra AWA 2017, NFZ 14/03/2017, Stajszczyk 2013*).
- Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib, 56 tabletek × 5 mg), stosowanego doustnie w formie tabletek u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.
- Analiza kliniczna wykazała, że tofacytynib jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w porównaniu do leków aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów: adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, rytuksymabu oraz tocilizumabu (*AKL Xeljanz 2017*).
- W analizie ekonomicznej koszty stosowania tofacytynibu porównano z kosztami stosowania leków aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego, w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie 18 miesięcy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Wprowadzenie finansowania tofacytynibu, jako pierwszej terapii stosowanej doustnie dla części pacjentów otworzy dostęp do preferowanej formy terapii (*Louder 2016*).

[Redacted text block]

- **Zwiększenie dostępności do skutecznych i bezpiecznych terapii powinno spotkać się z pozytywnym odbiorem wśród lekarzy specjalistów i pacjentów** (*Tlustochowicz 2014, Stajszczyk 2013, Świerkot 2014*).

## 2. Piśmiennictwo

- AKL Xeljanz 2017** [redacted] Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza kliniczna. Kraków. 2017 r. Analiza niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz.
- Aletaha 2009** Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1242-1249.
- Alten 2016** Alten R, Krüger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, Nolting HD. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Nov 1;10:2217-2228.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Xeljanz 2017** [redacted] Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków. 2017 r. Analiza niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz.
- Augustovski 2013** Augustovski F, Beratarrechea A, Irazola V, Rubinstein F, Tesolin P, Gonzalez J, Lencina V, Scolnik M, Waimann C, Navarta D, Citera G, Soriano ER. Patient preferences for biologic agents in rheumatoid arthritis: a discrete-choice experiment. *Value Health.* 2013 Mar-Apr;16(2):385-93.
- Betts 2016** Betts KA, Griffith J, Ganguli A, Li N, Douglas K, Wu EQ. Economic Burden and Treatment Patterns of Cycling between Conventional Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drugs among Biologic-treated Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther* 2016; 38(5):1205-1216.
- Bhattacharya 2015** Bhattacharya R, Kamal KM (2015) Budget Impact Analysis of Tofacitinib for treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Arthritis* 2015, 4:152. <https://www.omicsonline.org/open-access/budget-impact-analysis-of-tofacitinib-for-treatment-of-rheumatoid-arthritis-2167-7921-1000152.php?aid=51602>, dostęp dnia 29.06.2017.
- BIA Xeljanz 2017** [redacted] Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków. 2017 r. Analiza niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz.
- Bolge 2016** Bolge SC, Goren A, Brown D, Ginsberg S, Allen I. Openness to and preference for attributes of biologic therapy prior to initiation among patients with rheumatoid arthritis: patient and rheumatologist perspectives and implications for decision making. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Jun 16;10:1079-90.
- Bonafede 2016** Bonafede M, Wei W, Chen C-I, McMorro D, Fiore S, Fay J, Kimura T, Curtis JR. Claims-based analysis of cost-effectiveness among patients with rheumatoid arthritis who switched from a tumor necrosis factor inhibitor to another targeted disease-modifying

antirheumatic drug. Arthritis Rheum 2016; 68:2553-2555.

- CADTH 2017** CDEC FINAL RECOMMENDATION. TOFACITINIB (Xeljanz — Pfizer Canada Inc.) Indication: Rheumatoid Arthritis.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0380\\_Xeljanz\\_Apr-21-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0380_Xeljanz_Apr-21-15.pdf), dostęp dnia 29.06.2017.
- ChPL Benepali** Charakterystyka produktu leczniczego Benepali (etanercept). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004007/human\\_med\\_001944.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004007/human_med_001944.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL Cimzia** Charakterystyka produktu leczniczego Cimzia (certolizumab). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human\\_med\\_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL Enbrel** Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel (etanercept). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human\\_med\\_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL Humira** Charakterystyka produktu leczniczego Humira (adalimumab). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human\\_med\\_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL Inflectra** Charakterystyka produktu leczniczego Inflectra (infliksymab). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human\\_med\\_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL MabThera** Charakterystyka produktu leczniczego MabThera (rituksimab). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human\\_med\\_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL Remicade** Charakterystyka produktu leczniczego Remicade (infliksymab). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human\\_med\\_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL Remsima** Charakterystyka produktu leczniczego Remsima (infliksymab). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human\\_med\\_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL RoActemra** Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human\\_med\\_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL Simponi** Charakterystyka produktu leczniczego Simponi (golimumab). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human\\_med\\_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); data dostępu 02.06.2017 r.
- ChPL Xeljanz** Charakterystyka produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib). Dostęp online:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004214/WC500224911.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf); data dostępu 02.06.2017 r.
- Cimzia AE 2010** HTA Consulting. Analiza ekonomiczna. Certolizumab pegol w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wersja 2.0. Kraków – wrzesień 2010. Dostęp online:  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/053/AW/053\\_AW\\_OT\\_4351\\_11\\_Cimzia\\_agresywny\\_RZS\\_2012.08.30\\_CUA.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/053/AW/053_AW_OT_4351_11_Cimzia_agresywny_RZS_2012.08.30_CUA.pdf), dostęp dnia 29.06.2017.


- Cimzia AWA 2012** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-11/2012. Data ukończenia: 30.08.2012 r. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/053/AWA/053\\_AWA\\_OT-4351-11\\_Cimzia\\_agresywny\\_RZS\\_2011.08.30.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/053/AWA/053_AWA_OT-4351-11_Cimzia_agresywny_RZS_2011.08.30.pdf), dostęp dnia 29.06.2017.
- Claxton 2015** Claxton L, Taylor M, Moynagh D, Gruben D, Wallenstein G, Singh A. Modelling the costs and outcomes associated with sequence of treatment with and without tofacitinib for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis in the us. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:319-320.
- Claxton 2015(ViH)** Claxton L, Taylor M, Moynagh D, Gruben D, Wallenstein G, Singh A. Modelling the costs and outcomes associated with sequence of treatment with and without tofacitinib for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis in the US. *Value Health* 2015; 18(3):A161.
- Claxton 2016** Claxton L, Jenks M, Taylor M, Wallenstein G, Mendelsohn AM, Bourret JA, Singh A, Moynagh D, Gerber RA. An economic evaluation of tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: Modeling the cost of treatment strategies in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22(9):1088-1102.
- EULAR 2017** Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
- Ferreira 2015** Ferreira CN, Rufino CS, Santana CF, Dulcine M. Assessment of tofacitinib for rheumatoid arthritis from the perspective of the Brazilian healthcare system. *Value Health* 2015; 18(7):A646.
- Filipowicz-Sosnowska 2016** Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna* 2016.
- Fleischmann 2017** Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulich S, Mojcik C, Krishnaswami S, Menon S, Smolen JS; ORAL Strategy investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jun 15. pii: S0140-6736(17)31618-5.
- Garita-Aguilar 2014** Garita-Aguilar M, Peralta-Acon M, Gorris-Anorbes L. Cost effectiveness of tofacitinib as second line treatment vs using biological therapies in the treatment of moderate rheumatoid arthritis after failure of DMARDs in panama in 2014. *Value Health* 2015; 18(3):A162.
- Garita-Aguilar 2015** Garita-Aguilar M, Peralta-Acon M, Chavez-Perez N. Cost effectiveness of tofacitinib as second line treatment vs using biological therapies in the treatment of moderate rheumatoid arthritis after failure of DMARDs in Guatemala in 2014. *Value Health* 2015; 18(3):A163.
- Gutierrez-Ardila 2016** Gutierrez-Ardila MV. Budget impact analysis of the inclusion of tofacitinib as an alternative for rheumatoid arthritis treatment after conventional DMARDs failure in Chile. *Value Health* 2016; 19(3):A228-A229.
- Han 2015** Han X, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of certolizumab, etanercept, golimumab and tofacitinib for the treatment of moderately to severely active rheumatoid arthritis. *Value*



Health 2015; 18(3):A162.

- Huynh 2014** Huynh TK, Ostergaard A, Egsmose C, Madsen OR. Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Patient Prefer Adherence. 2014 Jan 20;8:93-9.
- Hyrich 2007** Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. Arthritis Rheum. 2007 Jan;56(1):13-20.
- ICER 2017** Institute for Clinical and Economic Review. Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: Effectiveness & Value. Evidence Report. March 10, 2017. [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/NE\\_CEPAC\\_RA\\_Evidence\\_Report\\_FINAL\\_031017-1.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/NE_CEPAC_RA_Evidence_Report_FINAL_031017-1.pdf), dostęp dnia 29.06.2017.
- Jansen 2017** Jansen JP, Incerti D, Mutebi A, Peneva D, MacEwan JP, Stolshek B, Kaur P, Gharaibeh M, Strand V. Cost-effectiveness of sequenced treatment of rheumatoid arthritis with targeted immune modulators. J Med Econ 2017; 20(7):703-714
- Karlsson 2008** Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology (Oxford). 2008 Apr;47(4):507-13.
- Kievit 2013** Kievit W, Fransen J, de Waal Malefijt MC, den Broeder AA, van Riel PL. Treatment changes and improved outcomes in RA: an overview of a large inception cohort from 1989 to 2009. Rheumatology (Oxford). 2013 Aug;52(8):1500-8.
- Kłak 2016** Kłak A, Raciborski F, Samel-Kowalik P. Social implications of rheumatic diseases. Reumatologia. 2016;54(2):73-8. doi: 10.5114/reum.2016.60216. Epub 2016 Jun 3. Review. PubMed PMID: 27407283; PubMed Central PMCID: PMC4918047.
- Koligat 2014** Koligat D. Rozprawa doktorska: Kalkulacja kosztów leczenia oraz ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/336581/index.pdf>, dostęp dnia 29.06.2017.
- Kulikov 2014** Kulikov A, Komarov I. Pharmacoeconomic analysis tofacitinib use in rheumatoid arthritis treatment scheme. Value Health 2014; 17(7):A381.
- Lee 2015** Lee M-Y, Park S-K, Park S-Y, Byun J-H, Lee S-M, Ko S-K, Lee E-K. Cost-effectiveness of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in South Korea. Clin Ther 2015; 37(8):1662-1676.
- Linder-Kopiecka 2013** Linder-Kopiecka I, Zientek M. Opinia pacjentów na temat leczenia biologicznego w Polsce – przedstawienie wyników ankiety ogólnopolskiej. Raport. Warszawa, dnia 30. listopada 2013 r. <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123>, dostęp dnia 29.06.2017.
- Louder 2016** Louder AM, Singh A, Saverno K, Cappelleri JC, Aten AJ, Koenig AS, Pasquale MK. Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis. Am Health Drug Benefits. 2016 Apr;9(2):84-93.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wyma-

gań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 28/08/2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71) Dostęp online: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>; data dostępu 28.08.2017 r.
- NFZ 14/03/2017** UCHWAŁA Nr 4/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Załącznik IV.3.2.
- NFZ 19/07/2017** Zarządzenie Nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 19/07/2017/2** Narodowy Fundusz Zdrowia, Załącznik nr 2 do zarządzenia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 19/07/2017/4** Narodowy Fundusz Zdrowia, Załącznik nr 4 do zarządzenia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- Niewada 2010** Niewada M, Jakubczyk M, „Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce. Raport podstawowy,” 2009. [http://www.nursing.com.pl/plk/raport\\_ewidencja\\_pacjentow.pdf](http://www.nursing.com.pl/plk/raport_ewidencja_pacjentow.pdf), data dostępu 02.06.2017 r.
- Nolla 2016** Nolla JM, Rodríguez M, Martin-Mola E, Raya E, Ibero I, Nocea G, Aragon B, Lizán L, Prades M. Patients' and rheumatologists' preferences for the attributes of biological agents used in the treatment of rheumatic diseases in Spain. Patient Prefer Adherence. 2016 Jun 20;10:1101-13.
- PBAC 2015** Public Summary Document (PSD) March 2015 PBAC meeting - (PDF 713KB). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/tofacitinib-psd-march-2015.pdf>, data dostępu 11.09.2017 r.
- PL B.33.** Program lekowy „LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Załącznik B.33. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- PL Xeljanz 2017** 
- Puolakka 2005** Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, Järvinen P, Ahonen J, Forsberg S, Leirisalo-Repo M, FIN-RACo Trial Group. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. Arthritis Rheum. 2005 Jan;52(1):36-41.

- Raciborski 2015** Raciborski F, Kłak A, Kwiatkowska B. Indirect costs of rheumatoid arthritis. *Reumatologia* 2015; 53, 5: 268–275.
- Redlich 2003** Redlich K, Schett G, Steiner G, Hayer S, Wagner EF, Smolen JS. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum.* 2003 Dec;48(12):3308-19.
- Rendas-Baum 2017** Rendas-Baum R, Kosinski M, Singh A, Mebus CA, Wilkinson BE, Wallenstein GV. Estimated medical expenditure and risk of job loss among rheumatoid arthritis patients undergoing tofacitinib treatment: post hoc analyses of two randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2017.
- RoActemra AE 2017** Instytut Arcana. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Kraków, marzec 2017.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/053/AW/053\\_AW\\_3\\_OT\\_4351\\_1\\_2\\_2017\\_2017.05.30.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/053/AW/053_AW_3_OT_4351_1_2_2017_2017.05.30.pdf), dostęp dnia 29.06.2017.
- RoActemra AWA 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (icd-10 M 05, M 06, M 08)". Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.12.2017. Warszawa, 02.06.2017 r.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/053/AWA/053\\_AWA\\_4351\\_12\\_2\\_017\\_ROACTEMRA\\_2017.06.02.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/053/AWA/053_AWA_4351_12_2_017_ROACTEMRA_2017.06.02.pdf), dostęp dnia 29.06.2017.
- RoActemra BIA 2017** Instytut Arcana. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Kraków, marzec 2017.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/053/AW/053\\_AW\\_4\\_OT\\_4351\\_1\\_2\\_2017\\_2017.05.30.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/053/AW/053_AW_4_OT_4351_1_2_2017_2017.05.30.pdf), dostęp dnia 29.06.2017.
- Rosado-Buzzo 2015** Rosado-Buzzo A, Luna-Casas G, Garcia-Molliendo L, Albuja M. Economic evaluation of treatment sequences for the management of patients with rheumatoid arthritis in the Ecuatorian public healthcare sector. *Value Health* 2015; 18(3):A162.
- Rosselli 2014** Rosselli D, Rueda JD, Tarazona N, Díaz CE. Economic evaluation of tofacitinib compared with biological therapy as initial medication after failure to methotrexate in adults with rheumatoid arthritis in Colombia. *Value Health* 2014; 17(3):A48.
- Rubbert-Roth 2009** Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Research & Therapy.* 2009;11(Suppl 1):S1.
- Santos-Moreno 2016** Santos-Moreno P, Villarreal L, Ballesteros G, Bello-Gualtero J, Castillo E, Giraldo R, Gomez D, Buitrago-Garcia D. Drug usage analysis and medication expenses in patients with rheumatoid arthritis using biological therapy in Colombia. *Value Health* 2016; 19(3):A232.
- Santos-Moreno 2017** Santos-Moreno P, Villarreal L, Aza A, Jaimes H, Jaimes J, Castro C, Buitrago-Garcia D. Clinical response at week 52 and costs in patients with rheumatoid arthritis using biological therapy in a specialized center in Colombia. *Value Health* 2017; 20(5):A144
- Scaccabarozzi 2016** Scaccabarozzi L, Asano E, Monteiro AC. Cost-minimization analysis of biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis under the Brazilian private health system perspective. *Value Health* 2016; 19(3):A234.

- Scarpato 2010** Scarpato S, Antivalle M, Favalli EG, Nacci F, Frigelli S, Bartoli F, Bazzichi L, Minisola G, Matucci Cerinic M. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):289-94.
- Scott 1987** Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*. 1987;1(8542):1108.
- Simmons 2017** Simmons D, Shan J, Shukla S, Lee H, Toscani M. A cost per responder model for oral tofacitinib and biologic tnf inhibitors in rheumatoid arthritis during the initial 24 weeks of therapy. *Value Health* 2017; 20(5):A146
- Smolen 2010** Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JWW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(6): 964-975.
- St Clair 2002** St Clair EW. Infliximab treatment for rheumatic disease: clinical and radiological efficacy. *Ann Rheum Dis.* 2002 Nov;61 Suppl 2:ii67-9.
- Stajszyk 2013** Stajszyk M. Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce w 2013 r. Raport. Warszawa, dnia 30. listopada 2013 r.  
<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123>, dostęp dnia 29.06.2017.
- Świerkot 2014** Świerkot J. Leki biopodobne - o czym reumatolog powinien pamiętać. Prezentacja multimedialna przedstawiona w ramach XXII Kongresu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Dostęp online: <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?materiały-szkoleniowe,170>, data dostępu 23.06.2017 r.
- Taylor 2015** Taylor PC, Sullivan E, Wood R, Piercy J, Alten R, Gomez-Reino JJ, Bertin P, Caporali R, Vasilescu R, Spurden D, Alvir J. Factors Influencing Treatment Adjustments in RA Patients – Biologic DMARD Treatment Start and Options [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/factors-influencing-treatment-adjustments-in-ra-patients-biologic-dmard-treatment-start-and-options/>, data dostępu 23.07.2017 r.
- Tłustochowicz 2014** Tłustochowicz W. Współczesna strategia leczenia chorych na rzs i jej zastosowanie w Polsce. Prezentacja multimedialna przedstawiona w ramach XXII Kongresu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Dostęp online: <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?materiały-szkoleniowe,170>, data dostępu 23.06.2017 r.
- Tłustochowicz 2015** Tłustochowicz M, Dębowska G, Spytek J, Tłustochowicz W. Rheumatoid arthritis treatment with TNF inhibitors and alternative procedures in case of its failure - results of the Polish survey in the context of EULAR recommendations. *Reumatologia.* 2015;53(4):200-6.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- van Vollenhoven 2012** van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, Forejtova S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wallenstein GV, Krishnaswami S, Bradley JD, Wilkinson B. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6):508-519.

- Velasquez 2015** Velasquez ZM, Bustos Medina L, De la Puente AC, Zaror SC, Gutierrez-Ardila MV. Economic evaluation of tofacitinib as initial medication in adults with rheumatoid arthritis after failure to methotrexate in Chile. Value Health 2015; 18(3):A161.
- Wolowacz 2016** Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, Lloyd A, Norman R. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. Value Health. 2016 Sep - Oct;19(6):704-719.
- Woolcott 2015** Woolcott JC, Blackhouse G, Claxton L, Wallenstein G, Tran T, Goeree R, Taylor M, Moynagh D, Singh A. The economic value of tofacitinib 5 mg bid in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis: A Canadian analysis. Ann Rheum Dis 2015; 74:785.
- Woolcott 2015(poster)** Woolcott JC, Blackhouse G, Claxton L, Wallenstein G, Tran T, Goeree R, Taylor M, Moynagh D, Sing A. The economic value of tofacitinib 5 mg BID in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis: a Canadian analysis.  
[https://www.ispor.org/research\\_pdfs/49/pdf/files/PMS46.pdf](https://www.ispor.org/research_pdfs/49/pdf/files/PMS46.pdf), dostep dnia 29.06.2017.
- Woolcott 2015(ViH)** Woolcott J.C. Blackhouse G. Claxton L. Wallenstein G. Tran T. Goeree R. Taylor M. The Economic Value of Tofacitinib 5 Mg Bid In The Treatment of Moderate To Severe Rheumatoid Arthritis: A Canadian Analysis. VALUE IN HEALTH 18 (2015), A160.

# Załączniki

Rozdział

**III**

### 3.1. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2. Adresy stron internetowych zawierających informacje o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce

Tabela 20. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce

Miesiąc oraz rok którego dotyczą dane NFZ	Adres strony internetowej z dostępem do danych NFZ (data dostępu 28.08.2017 r.)
01.2016	<a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6854.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6854.html</a>
02.2016	<a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6864.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6864.html</a>
03.2016	<a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6881.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6881.html</a>
04.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6890.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6890.html</a>
05.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html</a>
06.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6918.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6918.html</a>
07.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6933.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6933.html</a>
08.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html</a>
09.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6943.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6943.html</a>
10.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6958.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6958.html</a>
11.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6972.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6972.html</a>
12.2016	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7008.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7008.html</a>
01.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html</a>
02.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6998.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6998.html</a>
03.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7011.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7011.html</a>
04.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7026.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7026.html</a>
05.2017	<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7040.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7040.html</a>



### 3.3. Informacje o warunkach refundacji leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych

Tabela 21. Informacje o warunkach refundacji leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol.+ 2 strz.	5909990005031	2015-09-01/2017-01-01	2 lata	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4 155,84 zł	4 363,63 zł	4 363,63 zł	B.33.; B.32.	bezpłatny
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	2016-03-01/2016-09-01/2017-01-01	3 lata/2 lata	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4 155,84 zł	4 363,63 zł	4 363,63 zł	B.35.; B.36.; B.33.; B.47.; B.32.	bezpłatny
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	2017-01-01	2 lata 8 miesięcy/2 lata	1104.0, Certolizumab pegol	4 024,08 zł	4 225,28 zł	4 225,28 zł	B.33.; B.82.; B.35.; B.36.	bezpłatny
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	2016-07-01	3 lata/2 lata	1050.2, blokery TNF - etanercept	2 997,00 zł	3 146,85 zł	3 146,85 zł	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	2016-07-01	3 lata/2 lata	1050.2, blokery TNF - etanercept	2 997,00 zł	3 146,85 zł	3 146,85 zł	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	2016-07-01/2016-11-01	3 lata/2 lata	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00 zł	4 195,80 zł	3 146,85 zł	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatny
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	2016-07-01/2016-11-01	3 lata/2 lata	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00 zł	4 195,80 zł	3 146,85 zł	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatny
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol.	5909990777938	2016-09-01/2016-11-01	3 lata/2 lata	1050.2, blokery TNF - etanercept	1 998,00 zł	2 097,90 zł	1 573,43 zł	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności
	mg/ml	+ 8 gazików									
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	2016-09-01	3 lata	1050.2, blokery TNF - etanercept	799,20 zł	839,16 zł	629,37 zł	B.33.	bezpłatny
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	2016-03-01	2 lata	1050.4, blokery TNF - golimumab	3 696,84 zł	3 881,68 zł	3 881,68 zł	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatny
Infliximumabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	2016-01-01/2017-01-01	3 lata/2 lata	1050.3, blokery TNF - infliksymab	1 436,40 zł	1 508,22 zł	1 508,22 zł	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatny
Infliximumabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	2016-07-01/2017-03-01	3 lata/2 lata	1050.3, blokery TNF - infliksymab	1 941,13 zł	2 038,19 zł	1 508,22 zł	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatny
Infliximumabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	2016-01-01/2017-07-01/2017-01-01	3 lata/2 lata	1050.3, blokery TNF - infliksymab	1 436,40 zł	1 508,22 zł	1 508,22 zł	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.; B.32.; B.55.	bezpłatny
Rituximumabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	5909990418817	2016-07-01/2015-09-01/2017-07-01	3 lata/2 lata	1035.0, Rituximabum	2 445,01 zł	2 567,26 zł	2 567,26 zł	B.33.; B.12.; B.75.; B.91.	bezpłatny
Rituximumabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990418824	2016-07-01/2015-09-01/2017-07-01	3 lata/2 lata	1035.0, Rituximabum	6 112,52 zł	6 418,15 zł	6 418,15 zł	B.33.; B.12.; B.75.; B.91.	bezpłatny
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990678259	2017-01-01	2 lata	1106.0, Tocilizumab	1 404,00 zł	1 474,20 zł	1 474,20 zł	B.33.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990678266	2017-01-01	2 lata	1106.0, Tocilizumab	2 808,00 zł	2 948,40 zł	2 948,40 zł	B.33.	bezpłatny
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990678273	2017-01-01	2 lata	1106.0, Tocilizumab	561,60 zł	589,68 zł	589,68 zł	B.33.	bezpłatny

Tabelę sporządzono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 28/08/2017)

### 3.4. Informacje NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce

Tabela 22. Informacje NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce

Nazwa handlowa leki	Kod EAN	Kwota refundacji	Liczba opakowań zrefundowanych	Koszt jednostkowy opakowania	Kwota refundacji	Liczba opakowań zrefundowanych	Koszt jednostkowy opakowania	Kwota refundacji	Liczba opakowań zrefundowanych	Koszt jednostkowy opakowania
Dane NFZ za 12 miesięcy (okres 06.2016-05.2017)				Dane NFZ za 6 miesięcy (okres 12.2016-05.2017)			Dane NFZ z ostatniego miesiąca, dla którego wykazano refundację; w okresie 06.2016-05.2017			
Humira	5909990005031	408 799,43 zł	98,46 zł	4 151,83 zł	150 696,59 zł	36,31 zł	4 149,99 zł	60 953,00 zł	14,69 zł	4 149,99 zł
Humira	5909990005055	111 858 087 zł	33 493,68 zł	3 339,68 zł	56 316 926,54 zł	16 915,67 zł	3 329,28 zł	9 102 102,51 zł	2 744,08 zł	3 317,00 zł
Benepali	5713219479288	277 656,24 zł	106,25 zł	2 613,24 zł	277 656,24 zł	106,25 zł	2 613,24 zł	88 232,43 zł	34,50 zł	2 557,46 zł
Benepali	5713219479295	3 447 169,34 zł	1 316,75 zł	2 617,94 zł	3 111 926,63 zł	1 190,25 zł	2 614,52 zł	664 865,03 zł	262,25 zł	2 535,23 zł
Enbrel	5909990618255	26 219 131,79 zł	8 374,54 zł	3 130,81 zł	12 436 453,40 zł	4 149,75 zł	2 996,92 zł	1 962 479,93 zł	679,75 zł	2 887,06 zł
Enbrel	5909990712755	32 846 583,90 zł	10 408,14 zł	3 155,85 zł	12 465 666,56 zł	4 190,34 zł	2 974,86 zł	1 549 558,49 zł	560,75 zł	2 763,37 zł
Enbrel	5909990777938	3 572 003,28 zł	2 236,11 zł	1 597,42 zł	1 802 277,53 zł	1 145,64 zł	1 573,16 zł	313 628,05 zł	199,35 zł	1 573,25 zł
Enbrel	5909990880881	1 394 508,49 zł	2 160,94 zł	645,33 zł	608 127,09 zł	966,52 zł	629,19 zł	108 485,40 zł	172,43 zł	629,14 zł
Simponi	5909990717187	23 121 937,72 zł	6 898,52 zł	3 351,72 zł	11 863 657,45 zł	3 540,52 zł	3 350,82 zł	1 868 054,69 zł	557,60 zł	3 350,17 zł
Inflectra	5909991078881	10 900 276,14 zł	9 578,09 zł	1 138,04 zł	5 730 456,43 zł	5 062,24 zł	1 132,00 zł	1 112 947,95 zł	985,52 zł	1 129,30 zł
Remicade	5909990900114	13 847,16 zł	9,39 zł	1 474,67 zł	kod EAN nie wymieniony w danych NFZ			2 876,42 zł	2,00 zł	1 438,21 zł
Remsima	5909991086305	13 186 188,40 zł	11 616,29 zł	1 135,15 zł	6 779 354,81 zł	6 004,03 zł	1 129,13 zł	1 210 416,98 zł	1 074,16 zł	1 126,85 zł
MabThera	5909990418817	48 504 961 zł	25 099,20 zł	1 932,53 zł	21 394 214,97 zł	11 189,76 zł	1 911,94 zł	2 904 964,08 zł	1 524,83 zł	1 905,11 zł
MabThera	5909990418824	174 263 725 zł	36 131,46 zł	4 823,05 zł	80 391 941,40 zł	16 837,96 zł	4 774,45 zł	11 904 758,49 zł	2 497,01 zł	4 767,61 zł
RoActemra	5909990678259	6 266 040,72 zł	5 885,61 zł	1 064,64 zł	3 100 434,99 zł	2 935,49 zł	1 056,19 zł	518 553,82 zł	492,84 zł	1 052,17 zł
RoActemra	5909990678266	14 130 198,90 zł	6 638,75 zł	2 128,44 zł	7 169 026,64 zł	3 393,96 zł	2 112,29 zł	1 218 649,19 zł	579,08 zł	2 104,45 zł
RoActemra	5909990678273	6 559 664,24 zł	15 395,94 zł	426,06 zł	3 221 215,47 zł	7 624,29 zł	422,49 zł	512 609,67 zł	1 217,98 zł	420,87 zł

Nazwa handlowa leki	Kod EAN	Kwota refundacji	Liczba opakowań zrefundowanych	Koszt jednostkowy opakowania	Kwota refundacji	Liczba opakowań zrefundowanych	Koszt jednostkowy opakowania	Kwota refundacji	Liczba opakowań zrefundowanych	Koszt jednostkowy opakowania	
			<b>Dane NFZ za 2016 rok (okres 01.2016-12.2016)</b>			<b>Dane NFZ za okres 01.2017-05.2017</b>			<b>Dane NFZ z ostatniego miesiąca, dla którego wykazano refundację; miesiąc 05.2017</b>		
Cimzia	5909990734894	7 762 523,88 zł	2 991,00 zł	2 595,29 zł	2 552 469,94 zł	1 208,50 zł	2 112,10 zł	604 374,34 zł	285,50 zł	2 116,90 zł	

Tabela została sporządzona w oparciu o dane NFZ (skumulowane naliczane od początku danego roku kalendarzowego) opublikowane na stronach internetowych NFZ (adresy stron przedstawia Tabela 22, str. 104).

### 3.5. Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie lekowym leczenia RZS oszacowane w oparciu o najaktualniejsze dane miesięczne

Tabela 23. Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie lekowym leczenia RZS; w oparciu o najaktualniejsze dane miesięczne.

Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania	Jednostkowa kwota refundacji przyjęta w analizie ekonomicznej	Najaktualniejszy okres rozliczeniowy, w którym raportowano sprzedaż leku	Liczba mg w opakowaniu jednostkowym	Kwota refundacji za 1 mg leku	Liczba zrefundowanych mg w najaktualniejszym okresie	Średnia kwota refundacji za 1 mg substancji
Adalimumab	Humira	5909990005031	4 363,63 zł	4 149,99 zł	05.2017	80 mg	51,87 zł	1 175,00	41,52 zł
	Humira	5909990005055	4 363,63 zł	3 317,00 zł	05.2017	80 mg	41,46 zł	219 526,04	
Certolizumab pegol	Cimzia	5909990734894	4 225,28 zł	2 116,90 zł	05.2017	400 mg	5,29 zł	114 200,00	5,29 zł
Etanercept	Benepali	5713219479288	3 146,85 zł	2 557,46 zł	05.2017	200 mg	12,79 zł	6 900,00	14,02 zł
	Benepali	5713219479295	3 146,85 zł	2 535,23 zł	05.2017	200 mg	12,68 zł	52 450,00	
	Enbrel	5909990618255	3 146,85 zł	2 887,06 zł	05.2017	200 mg	14,44 zł	135 950,00	
	Enbrel	5909990712755	3 146,85 zł	2 763,37 zł	05.2017	200 mg	13,82 zł	112 150,00	
	Enbrel	5909990777938	1 573,43 zł	1 573,25 zł	05.2017	100 mg	15,73 zł	19 935,06	
	Enbrel	5909990880881	629,37 zł	629,14 zł	05.2017	40 mg	15,73 zł	6 897,36	
Golimumab	Simponi	5909990717187	3 881,68 zł	3 350,17 zł	05.2017	50 mg	67,00 zł	27 880,00	67,00 zł
Inflixymab	Inflectra	5909991078881	1 508,22 zł	1 129,30 zł	05.2017	100 mg	11,29 zł	98 552,25	11,28 zł
	Remicade	5909990900114	1 508,22 zł	1 438,21 zł	10.2016	100 mg	14,38 zł	200,00	
	Remsima	5909991086305	1 508,22 zł	1 126,85 zł	05.2017	100 mg	11,27 zł	107 416,00	
Rytuksymab	MabThera	5909990418817	2 567,26 zł	1 905,11 zł	05.2017	200 mg	9,53 zł	304 965,22	9,53 zł
	MabThera	5909990418824	6 418,15 zł	4 767,61 zł	05.2017	500 mg	9,54 zł	1 248 503,55	
Tocilizumab	RoActemra	5909990678259	1 474,20 zł	1 052,17 zł	05.2017	200 mg	5,26 zł	98 568,80	5,26 zł
	RoActemra	5909990678266	2 948,40 zł	2 104,45 zł	05.2017	400 mg	5,26 zł	231 633,00	
	RoActemra	5909990678273	589,68 zł	420,87 zł	05.2017	80 mg	5,26 zł	97 438,20	
Źródło danych /komentarza	MZ 28/08/2017			Dane NFZ (zobacz Tabela 24, str. 108)	Dane NFZ (szczegółowe dane miesięczne przedstawiono w modelu w arkuszu „DGL_PL”.)	Obliczenia własne w oparciu o MZ 28/08/2017	Iloraz jednostkowej kwoty refundacji przyjętej w analizie ekonomicznej	Iloczyn liczby mg w opakowaniu oraz liczby opakowań zrefundowanych (zobacz Tabela 24, str. 108)	Średnia kwota refundacji za 1 mg leku ważona liczbą zrefundowanych mg







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

### 3.7. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie podstawowych informacji o tofacytynibie (droga podania, dawkowanie). .....	18
Tabela 2. Zestawienie podstawowych informacji o komparatorach dla porównania z tofacytynibem (nazwy handlowe, podmioty odpowiedzialne, dawkowanie, grupy limitowe).....	20
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib). .....	21
Tabela 4. Charakterystyka populacji docelowej uwzględniona w modelu. ....	33
Tabela 5. Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego RZS.....	34
Tabela 6. Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie lekowym leczenia RZS.....	37
Tabela 7. Koszty jednostkowe podania lub wydania leków w ramach programu lekowego RZS.....	41
Tabela 8. Koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego RZS.....	42
Tabela 9. Zestawienie wartości i założeń przyjętych w analizie ekonomicznej. ....	46
Tabela 10. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	49
Tabela 11. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla tofacytynibu w bazie MEDLINE przez PubMed.....	49
Tabela 12. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla tofacitinibu w bazie EMBASE przez Elsevier. ....	50
Tabela 13. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla tofacytynibu w bazie Cochrane Library. ....	50
Tabela 14. Strategia dodatkowego wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla tofacytynibu w zasobach internetu (wyszukiwarka google.com). ....	51
Tabela 15. Wykaz publikacji wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających opłacalność tofacytynibu we wskazaniu leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. ....	52
Tabela 16. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych oceniających tofacytynib we wskazaniu leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów; publikacje dostępne jedynie w formie abstraktów albo posterów konferencyjnych. ....	53
Tabela 17. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych oceniających tofacytynib we wskazaniu leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów; publikacje dostępne w formie pełnych tekstów.....	60
<i>Tabela 18. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – punkty końcowe dotyczące oceny DAS28 oraz wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.....</i>	<i>65</i>
Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie oszacowań kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta, horyzont 18-miesięczny, perspektywa płatnika publicznego (NFZ). ....	72
Tabela 22. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce.....	104

Tabela 23. Informacje o warunkach refundacji leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych .....	105
Tabela 24. Informacje NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce .....	108
Tabela 25. Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie lekowym leczenia RZS; w oparciu o najaktualniejsze dane miesięczne. ....	110

### 3.8. Spis wykresów

Wykres 1. Kwoty refundacji za opakowania jednostkowe leków stosowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS w Polsce (na podstawie danych NFZ).....	36
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofacytynibu we wskazaniu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. ....	52