

# Analiza wpływu na budżet płatnika

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią  
zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK),  
u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 6 lipca 2022 r.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

## Spis treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów .....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....	11
1 Cel analizy .....	12
2 Metodyka .....	12
2.1 Porównywane scenariusze .....	13
2.2 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xeljanz oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
2.3 Perspektywa analizy .....	16
2.4 Horyzont czasowy .....	16
3 Populacja docelowa .....	17
3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej .....	17
3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej .....	20
3.2.1 Dane z protokołów ZKSLB .....	22
3.2.2 Dane z portalu Statystyki NFZ .....	24
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana .....	28
3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	28
3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów .....	29
3.5.1 Scenariusz istniejący .....	30
3.5.2 Scenariusz nowy .....	34
4 Analiza kosztów .....	40
4.1 Koszty leków .....	41
4.1.1 Koszty jednostkowe .....	41
4.1.2 Zużycie leków .....	42
4.2 Koszty podania/wydania leków .....	44
4.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia .....	45
4.4 Koszty leczenia towarzyszącego .....	47

4.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	48
4.6	Łączne koszty ocenianych interwencji .....	49
5	Podsumowanie danych wejściowych modelu .....	52
5.1	Analiza podstawowa .....	52
5.2	Analiza wrażliwości .....	53
6	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia 54	
7	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	55
7.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	55
7.1.1	Wariant podstawowy (z RSS).....	55
7.1.2	Wariant minimalny (z RSS) .....	58
7.1.3	Wariant maksymalny (z RSS) .....	61
7.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	64
7.2.1	Wariant podstawowy (bez RSS).....	64
7.2.2	Wariant minimalny (bez RSS) .....	67
7.2.3	Wariant maksymalny (bez RSS) .....	70
7.3	Analiza wrażliwości .....	72
8	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	75
9	Aspekty etyczne i społeczne .....	75
10	Dyskusja i ograniczenia .....	76
11	Wnioski końcowe .....	80
12	Załączniki.....	81
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	81
12.2	Dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych .....	81
12.3	Prognoza udziałów rynkowych w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości .....	84
	Piśmiennictwo.....	91
	Spis Tabel .....	93
	Spis Wykresów .....	94

## Wykaz skrótów

ADA	adalimumab
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
amp.-strz.	ampułko-strzykawka
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis</i>
BAR	barycetynib
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i> )
CER	certolizumab pegol
DDD	przeciętna dzienna dawka (z ang. <i>defined daily dose</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
DMARD	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ETA	etanercept
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
GOL	golimumab
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (z ang. <i>global trade item number</i> )
HAQ-DI	kwestionariusz oceny niepełnosprawności (z ang. <i>Health Assessment Questionnaire - Disability Index</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>health technology assessment</i> )
i.v.	droga podania leku: dożylnie
IKS	iksekizumab
INF	infliksymbab
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
mln	milion(y)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p.o.	droga podania leku: doustnie
PPP	perspektywa płatnika publicznego
Q4W	schemat stosowania leku: co 4 tygodnie
r.ż.	rok życia
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RTX	rytuksymbab

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

---

RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	droga podania leku: podskórnice
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i> )
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i> )
SEK	sekukinumab
SMPT	system monitorowania programów lekowych
TOC	tocylizumab
TOF	tofacytynib
ZKSLB	Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją prezentacji leku Xeljanz (GTIN: 05907636977100) w formie powlekannej tabletki zawierającej 5 mg tofacytynibu, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

### Metodyka

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **scenariuszu istniejącym**, obrazującym stan aktualny, w którym produkt leczniczy Xeljanz nie jest finansowany ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu (MZ 21/06/2022);
- **scenariuszu nowym**, odpowiadającym sytuacji, w której minister właściwy do

spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych terapii tofacytynibem we wskazanym wskazaniu (ZZSK), tj. w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Xeljanz spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych, wynikające z zastąpienia przez ten lek technologii opcjonalnych, aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu. Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego. Horyzont czasowy objął dwa pierwsze lata kalendarzowe od prognozowanego objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz, tj. przedział czasowy od 1 lipca 2023 r. do 30 czerwca 2025 r.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Protokoły te zawierają szczegółowe dane dotyczące liczb pacjentów poddawanych terapiom biologicznym w polskim systemie ochrony zdrowia, w tym pacjentów z ZZSK, podając także liczby chorych w remisji, zawieszonych i tych, którzy zakończyli leczenie.

Jednocześnie na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ obliczono udziały poszczególnych refundowanych terapii ZZSK, a następnie ekstrapolowano liniowo obserwowane trendy – m.in. utratę rynku przez adalimumab i etanercept oraz szybki wzrost udziałów sekukinimabu. Dodatkowo, uwzględniono fakt objęcia refundacją od lipca 2022 roku upadacytynibu

i iksekizumabu. Udziały UPA oszacowano przy założeniu, że „zapotrzebowanie” na terapię anty-JAK jest podobne we wszystkich pokrewnych programach leczenia chorób reumatycznych, i przeanalizowano łączne udziały leków z tej grupy w programie leczenia RZS (B.33. – tofacytynib i barycetytynib) oraz ŁZS (B.35. – tofacytynib). Oszacowania na podstawie programu B.33. zostały przyjęte w wariantcie maksymalnym, natomiast analogiczne udziały w leczeniu chorych z ŁZS są niższe i zostały uwzględnione w wariantcie minimalnym. Średnia z oszacowań skrajnych stanowi podstawę prognoz udziałów w wariantcie podstawowym. Traktowane łącznie udziały inhibitorów JAK w każdym z wymienionych wariantów są takie same w scenariuszu istniejącym i nowym. Różnica wynika z faktu, że w scenariuszu nowym stanowią one sumę udziałów UPA i TOF, a w scenariuszu istniejącym całość przypada na upadacytynib. Obserwowane i ekstrapolowane udziały wszystkich terapii stosowanych przed 1 lipca 2022 skorygowano proporcjonalnie o prognozowane udziały inhibitorów JAK. Z kolei w przypadku iksekizumabu wydaje się, że będzie on stosowany zamiennie z innym lekiem o takim samym mechanizmie działania – sekukinumabem. Przyjęto, że przy braku różnic w skuteczności z czasem udziały IKS i SEK oraz UPA i TOF powinny się zrównać.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Uwzględniono szeroki zakres bezpośrednich kosztów medycznych związanych z leczeniem zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa:

- koszty lekowe terapii TOF oraz ADA, CER, ETA, GOL, INF, SEK, IKS i UPA,
- koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego,

- koszty podania/wydania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia towarzyszącego (metotreksat, sulfasalazyna, prednizon),
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Warunki cenowe dla leku Xeljanz ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. W wariantcie z RSS uwzględniono instrument dzielenia ryzyka [REDACTED]

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktów leczniczych Xeljanz ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021). Wszystkie obliczenia wykonano w modelu obliczeniowym przygotowanym w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019, stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym analizy, prognozowana średnioroczna liczba chorych na ZZSK, kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem terapii tofacytynibem wynosi **6 597** osób w Roku 1 i **7 257** osób w Roku 2 przyjętego horyzontu czasowego.

Po uwzględnieniu udziałów docelowych TOF w tej grupie chorych, prognozowana liczba pełnych rocznych pacjento-terapii z udziałem tego leku wynosi ■ w Roku 1 i ■ w Roku 2, co odpowiada zużyciu, odpowiednio, ■ oraz ■ opakowań leku Xeljanz.

### Wpływ na budżet płatnika

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Xeljanz, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa w ramach wnioskowanego programu lekowego, ■

■  
■  
■  
■

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xeljanz w scenariuszu nowym wynosi kolejno ■ zł i ■ zł w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Podobnie, w wariantcie minimalnym oraz maksymalnym, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na

ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego ■

■  
■

Zakładając koszt UPA na poziomie kosztu barycetynybu (w programie B.33.), prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego ■

■  
■  
■

W przypadku braku instrumentu dzielenia ryzyka, prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie chorych z ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego wzrosną o ■ zł w Roku 1 i ■ zł w Roku 2 przyjętego horyzontu analizy.

## Wnioski końcowe

Zastosowanie tofacytynibu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną. Objęcie refundacją produktu Xeljanz w rozważanym wskazaniu ■

■  
■  
■  
■

■. Przeprowadzone oszacowania wpływu na budżet, z jednej strony obarczone są niepewnością wynikającą z braku stabilizacji udziałów alternatywnych technologii refundowanych w rozważa-

nym wskazaniu, z drugiej jednak prognozy dotyczące populacji docelowej i udziałów tofacyty-nibu zostały oparte na danych rzeczywistych płatnika publicznego, co zwiększa wiarygodność analizy. Ponieważ populacja docelowa objęta jest już obecnie szerokim spektrum terapii, w tym części dostępnych dla pacjentów już od wielu lat, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia odnośnie produktu Xeljanz ryzyko wzrostu wydatków płatnika jest niewielkie.

**ANALIZA**

**WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją prezentacji leku Xeljanz (GTIN: 05907636977100) w formie powlekanej tabletki zawierającej 5 mg tofacytynibu, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania leku Xeljanz ze środków publicznych.

## 2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- określenie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej interwencji,
- określenie sytuacji rynkowej w zakresie technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem liczby chorych leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym terapia tofacytynibem nie jest refundowana) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji terapii tofacytynibem w ramach programu lekowego),
- ustalenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu,
- wyznaczenie prognozy rocznych kosztów płatnika publicznego dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione oddzielnie dla każdego roku horyzontu czasowego,

- wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Xeljanz, dla każdego roku horyzontu czasowego analizy obliczono różnicę pomiędzy kosztem wynikającym z realizacji scenariusza nowego i kosztem realizacji scenariusza istniejącego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*),
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2019. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki (liczebność populacji, udziały, wydatki całkowite) zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie ocenianej technologii (m.in. tempo penetracji rynkowej wnioskowanej technologii).

## 2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), w którym produkt leczniczy Xeljanz nie jest finansowany ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu do leczenia pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, jest natomiast refundowany w innych wskazaniach, tj. w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów (program lekowy B.33),

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

leczeniu aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów (program lekowy B.35) oraz w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (program lekowy B.55) (MZ 21/06/2022), jednakże przedstawione wskazania nie są przedmiotem niniejszej analizy.

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych terapii tofacytynibem we wnioskowanym wskazaniu (ZZSK), tj. w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”. Przyjęto, że pozytywna decyzja ministra zdrowia zacznie obowiązywać od dnia 1 lipca 2023 roku. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Xeljanz spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych, wynikające z zastąpienia przez terapię tofacytynibem technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu.

## 2.2 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xeljanz oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Xeljanz jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych: „B.33 Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, „B.35 Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” oraz „B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, (MZ 21/06/2022). Warunki refundacji zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli. Refundacja tofacytynibu w ramach opisanych programów lekowych odbywa się od września 2020 roku dla programów B.35 i B.55 oraz od września 2019 roku dla programu B.33.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Xeljanz.

Nazwa i zawartość opakowania	Kod GTIN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Xeljanz, tabletki powlekane, 10 mg	05415062342800	6 193,64 zł	6 503,32 zł	6 503,32 zł	0,00 zł (bezpłatny)
Xeljanz, tabletki powlekane, 5 mg	05907636977100	3 002,40 zł	3 152,52 zł	3 152,52 zł	0,00 zł (bezpłatny)

Wnioskowane jest **rozszerzenie finansowania produktu leczniczego Xeljanz** ze środków publicznych o zastosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca. W związku z zakładaną refundacją leku Xeljanz w ramach programu lekowego, przyjęto, że będzie on wydawany świadczeniobiorcom **bezpłatnie**.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją we wskazaniu do leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych obejmują instrument dzielenia ryzyka, [REDAKTOWANE] (szczegóły: zob. Tabela 2).

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) we wskazaniu do leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Nazwa handlowa	Xeljanz
Substancja czynna	tofacytynib
Dawka	5 mg
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	5 mg, 56 szt.
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	[REDAKTOWANE] zł
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	[REDAKTOWANE] zł
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	[REDAKTOWANE] zł
Grupa limitowa <sup>4)</sup>	1193,0, Tofacytynib
Podstawa limitu	Tak
DDD <sup>5)</sup>	10,0 mg
Liczba DDD w opakowaniu	28,00
Cena hurtowa / DDD	[REDAKTOWANE] zł
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTOWANE] zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDAKTOWANE] zł
Koszt dziennej terapii <sup>6)</sup>	[REDAKTOWANE] zł
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i> )	Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, iż świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający lek Xeljanz, w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późniejszymi zmianami), [REDAKTOWANE]

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto. <sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

<sup>3)</sup> Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu). <sup>4)</sup> Istniejąca grupa limitowa obejmująca tofacytynib.

<sup>5)</sup> Wg WHO. <sup>6)</sup> Według ceny zbytu netto.

## 2.3 Perspektywa analizy

Ze względu na znikomy udział współpłacenia ze strony pacjentów w analizowanym procesie terapeutycznym, wyniki analizy zaprezentowano wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (PPP), czyli perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) (*AOTMiT 2016*). Przyjęta perspektywa jest również zgodna z perspektywą przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej (*AE Xeljanz 2022*).

## 2.4 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, zakładając, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją od połowy 2023 roku. Horyzont analizy obejmuje zatem przedział czasowy od 1 lipca 2023 r. do 30 czerwca 2025 r.

W zapisach Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych wymagań minimalnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet zdefiniowany został jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii (*MZ 08/01/2021*). Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, przy czym horyzont nie powinien być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

Podobnie, wytyczne oceny technologii medycznych zalecają w analizie wpływu na budżet przyjęcie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku, tj. do osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów lub przedział czasu obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

Obwieszczeniem z 21 czerwca 2022 roku Minister Zdrowia wprowadził do refundacji od 1 lipca 2022 roku dwa nowe leki stosowane w leczeniu pacjentów z ZZSK (zgodnie z istniejącymi kryteriami w programie B.36.): Rinvoq (upadacytynib) oraz Taltz (iksekizumab). W tej sytuacji długookresowe prognozy

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



dotyczące udziałów poszczególnych leków w programie B.36., oparte na historycznych danych, mogą być obciążone dodatkową niepewnością. Wobec tego zdecydowano się ograniczyć horyzont czasowy analizy do 2 lat. Ponadto, zgodnie z Ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2021 r. pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na okres dwóch lat (*Ustawa 2011*), zatem uwzględnienie dłuższego horyzontu wiązałoby się po pierwsze z założeniem, że po upływie obowiązywania decyzji refundacyjnej nastąpi jej automatyczne przedłużenie na kolejny okres, a po drugie, że nastąpi to na niezmiennych warunkach cenowych. Nie mniej jednak w modelu analizy (arkusz MS Excel) zamieszczono obliczenia przeprowadzone w dłuższym horyzoncie czasowym, które mogą być pomocne w ocenie wiarygodności analizy.

Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 1 miesiąc (1/12 część roku). Cykl o tej długości pozwala na precyzyjne oszacowanie wydatków płatnika ponoszonych w pierwszych latach refundacji, w których oceniana interwencja wchodzi na rynek i stopniowo przejmuje udziały od obecnego standardu leczenia. Dane z protokołów ZKSLB, które wykorzystano do przygotowania prognozy populacji objętej programem leczenia zeszytniającego zapalenia stawów również raportowane są głównie w odstępach miesięcznych, przyjęcie więc miesięcznego cyklu obliczeniowego pozwala za zachowanie zgodności pomiędzy modelem, a dostępnymi danymi źródłowymi.

### 3 Populacja docelowa

Oszacowania liczebności populacji docelowej oraz pacjentów włączanych na terapię tofacytynibem przeprowadzono w przedziale czasowym dłuższym, niż przyjęty horyzont czasowy, aby możliwa była precyzyjna analiza prognostyczna sytuacji refundacyjnej w ramach programu lekowego B.36. i możliwości wnioskowania na jej podstawie. Niemniej jednak, zgodnie z argumentacją przedstawioną w Rozdziale 2.4, prezentację wyników analizy wpływu na budżet ograniczono do pierwszych 2 lat od przewidywanego rozpoczęcia refundacji leku Xeljanz.

#### 3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,01%-1,8%. Najwyższe wskaźniki zapadalności na ZZSK odnotowano w Europie Północnej i Ameryce Północnej, natomiast najniższe odnotowano w Azji i Islandii. Podobny trend obserwuje się w odniesieniu do zachorowalności (*EPAR XELJANZ 2021*). Szacuje się, że w Europie Środkowej częstość występowania ZZSK wynosi 0,3%-0,5%, a zapadalność roczna 0,5-14/100 000 (*Zimmermann-Górska 2021*). W tabeli poniżej przedstawiono wskaźniki zachorowalności i zapadalności na ZZSK w poszczególnych regionach świata.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Tabela 3. Wskaźniki zachorowalności i zapadalności na ZZSK w poszczególnych regionach świata (EPAR XELJANZ 2021).

	Zachorowalność [na 100 000 pacjento-lat]	Zapadalność [%]
<b>Ogółem</b>	<b>0,44-15</b>	<b>0,01-1,8</b>
Europa Płn. i Ameryka Płn.	3-15	0,1-1,8
Islandia	0,44	–
Azja	0,48	0,01-0,54
Europa Wschodnia	–	0,07-0,12
Europa Płd.	–	0,06-1,6
Bliski Wschód	–	0,12-0,49
Afryka Subsaharyjska	–	0,02
Meksyk	–	0,1

Badania konsekwentnie wskazują, że ZZSK występuje częściej wśród mężczyzn niż kobiet, w stosunku 1,2-9:1. ZZSK zwykle ujawnia się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, a szczyt zachorowań występuje pomiędzy 20 a 34 r.ż. Badania wskazują, że średni wiek wystąpienia objawów wynosi od 20,9 do 32,5 lat, podczas gdy średni wiek, w którym pacjenci zostają zdiagnozowani między 24,2 a 39,8 lat (EPAR XELJANZ 2021).

Należy wskazać, że niska częstość ZZSK może być spowodowana zaniżoną rozpoznawalnością tej choroby. Rozbieżności w częstości występowania zeszywniającego zapalenia stawów wynikają również z różnych definicji tej jednostki chorobowej w poszczególnych klasyfikacjach (Ogdie 2015). Co więcej, zauważalny jest również fakt, że w starszych badaniach (sprzed 2000 roku) szacowano generalnie niższe odsetki chorych niż notuje się obecnie (MAHTA 2016).

W wyniku szybkiego przeglądu literatury nie odnaleziono danych dotyczących zachorowalności, zapadalności i śmiertelności bezpośrednio odnoszących się do zdefiniowanej populacji docelowej dla leku Xeljanz.

W publikacji *Tłustochowicz 2020* dokonano analizy danych NFZ za lata 2008-2017 dotyczących pacjentów z rozpoznaniem głównym lub dodatkowym ICD-10 M45. Oszacowana na ich podstawie zachorowalność na ZZSK w populacji polskiej wynosiła 8,30/10 000 osób. Była ona wyższa wśród mężczyzn – 9,56/10 000 osób niż wśród kobiet – 7,11/10 000 osób (stosunek mężczyzn: kobiet 1,33). Dla obu płci zachorowalność wzrastała wraz z wiekiem, osiągając maksimum około 70 r.ż. W 2017 r. najwyższą zachorowalność odnotowano wśród mężczyzn w wieku 65-69 lat (19,84/10 000 osób) i kobiet w wieku 70-

74 lat (13,32 /10 000 osób). Dla porównania w starszej publikacji *Śliwczyński 2015*, również opartej na danych NFZ, zachorowalność w 2013 oszacowano na 7,48/10 000 osób, z maksimum widocznym wśród mężczyzn w wieku 60-64 lat (18,7/10 000 osób) i wśród kobiet w wieku 65-69 lat (11,57/10 000 osób).

Poniżej przedstawiono dane literaturowe dotyczące polskich pacjentów z ZZSK.

Tabela 4. Dane literaturowe dotyczące zachorowalności na ZZSK w Polsce.

Rok	<i>Tlustochowicz 2020</i>	<i>Śliwczyński 2015</i>
2008	ogółem – 8,09/10 000*	ogółem – 7,8/10 000
2009	ogółem – 9,01/10 000*	ogółem – 8,6/10 000
2010	ogółem – 8,39/10 000*	ogółem – 7,93/10 000
2011	ogółem – 8,19/10 000*	ogółem – 7,68/10 000
2012	ogółem – 8,29/10 000*	ogółem – 7,71/10 000
2013	ogółem – 8,16/10 000*	ogółem – 7,48/10 000
2014	ogółem – 8,08/10 000	
2015	ogółem – 8,3/10 000	
2016	ogółem – 8,36/10 000	
2017	ogółem – 8,11/10 000	
	ogółem – 8,30/10 000	
2008-2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety – 7,11/10 000</li> <li>• mężczyźni – 9,56/10 000</li> </ul>	

\* w oparciu o dane przedstawione w publikacji *Śliwczyński 2015*, przeliczone ponownie.

W analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla produktów leczniczych Rinvoq (*AWA Rinvoq 2021*) oraz Taltz (*AWA Taltz 2021*) przedstawiono oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zachorowalności i zapadalności na ZZSK w Polsce.

Tabela 5. Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zachorowalności i zapadalności na ZZSK w Polsce (*AWA Rinvoq 2021*, *AWA Taltz 2021*).

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych na ZZSK w Polsce	Liczba nowych zachorowań na ZZSK w Polsce
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii *	około 38 000	około 11/10 000
prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii **	stan na 2017 r. – 8,11/10 000 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 tys. (wg Obarska I oraz Stajszyzyk M.)</li> <li>• 30,5 tys. (wg Pentek M 2014)</li> </ul> Biorąc pod uwagę częstość ZZSK (0,2-0,5% w USA i Europie): populacja 76-190 tys.	Brak danych dla Polski. W USA zapadalność 3,1-7,3 na 100 tys. mieszkańców. Dane ekstrapolowane: 1178-2774 pacjentów rocznie.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych na ZZSK w Polsce	Liczba nowych zachorowań na ZZSK w Polsce
dr n. med. Marcin Stajszczyk, Kierownik k. Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych w Śląskim Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności	około 100-150 tys.	–

\* oszacowanie własne eksperta na podstawie 1. Śliwczyński 2015; 2. Tlustochowicz 2020;

\*\* dodatkowe źródło szacunków eksperta: Tlustochowicz 2020.

Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w Polsce obecnie jest od 38 000 do 190 000 chorych na ZZSK, natomiast liczba nowych zachorowań wynosi 1 178-2 774 pacjentów rocznie.

### 3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Od kilku lat w Polsce funkcjonuje program leczenia chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, oznaczony kodem B.36. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia program ten obecnie obejmuje refundacją 8 cząsteczek (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab i upadacytynib), dostępnych łącznie w postaci 18 preparatów (MZ 21/06/2022). Kryteria kwalifikacji do tego programu definiują pacjentów:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG,
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- c) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Powyższe kryteria są stosunkowo proste, wspólne dla wszystkich leków objętych programem, co umożliwia łatwy wybór lub zmianę terapii i tym samym pozwalają na optymalizację procesu leczenia chorych na ZZSK. Proponowane kryteria programu lekowego uwzględniającego tofacytynib jako nową terapię obok już dostępnych, są analogiczne, jak te obecnie obowiązujące w programie B.36. Zatem wprowadzenie refundacji tofacytynibu oznacza jedynie rozszerzenie palety opcji terapeutycznych, nie wpłynie natomiast na realizację programu w ośrodkach klinicznych. W związku z tym, populację docelową dla tofacytynibu stanowią pacjenci, którzy obecnie spełniają kryteria do leczenia w ramach programu leko-

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

wego B.36. Od momentu umieszczenia produktu Xeljanz na liście leków refundowanych, lekarz prowadzący pacjenta z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa będzie mógł zdecydować czy zastosować ten lek zamiast jednego ze wspomnianych 8 leków już obecnie refundowanych. Ponieważ program lekowy B.36. pozwala na zastosowanie kilku linii leczenia, nie determinując sekwencji terapii, obecnie refundowane leki mogą być zastosowane po sobie, w ramach kolejnych linii leczenia. Ta sama możliwość występuje w przypadku tofacytynibu, którego skuteczność wykazano zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych nowoczesnymi lekami (w odróżnieniu od klasycznych DMARDs), jak i tych uprzednio leczonych (AKL Xeljanz 2022).

Z powyższych rozważań wynika, że terapię TOF będą mogli rozpocząć nie tylko nowo włączani pacjenci z aktywną postacią ZZSK, ale także pacjenci już objęci programem lekowym B.36. Z tego względu wydaje się, iż w oszacowaniu liczebności populacji docelowej lepszym podejściem może być zbadanie populacji występującej, interpretowanej w kategoriach chorobowości, zamiast typowej oceny populacji „wchodzącej” (zapadalność). Zidentyfikowano dwa źródła danych pozwalających na oszacowanie liczby pacjentów otrzymujących leczenie w programie B.36., w miesięcznych przedziałach czasowych. Pierwszym z nich są protokoły z odbywających się w przybliżeniu w odstępach miesięcznych posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (ZKSLB), powoływanego przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół ten decyduje o akceptacji chorych do programu B.36. za pośrednictwem aplikacji SMPT i publikuje na stronach NFZ (<https://www.nfz.gov.pl>) protokoły, w których znajdują się informacje m.in. na temat liczebności pacjentów z ZZSK w tym programie. W protokołach zawarta jest informacja o pacjentach:

- którzy znajdują się w programie,
- u których stwierdzono remisję choroby,
- którzy mają status „zawieszonych”,
- którzy zakończyli leczenie.

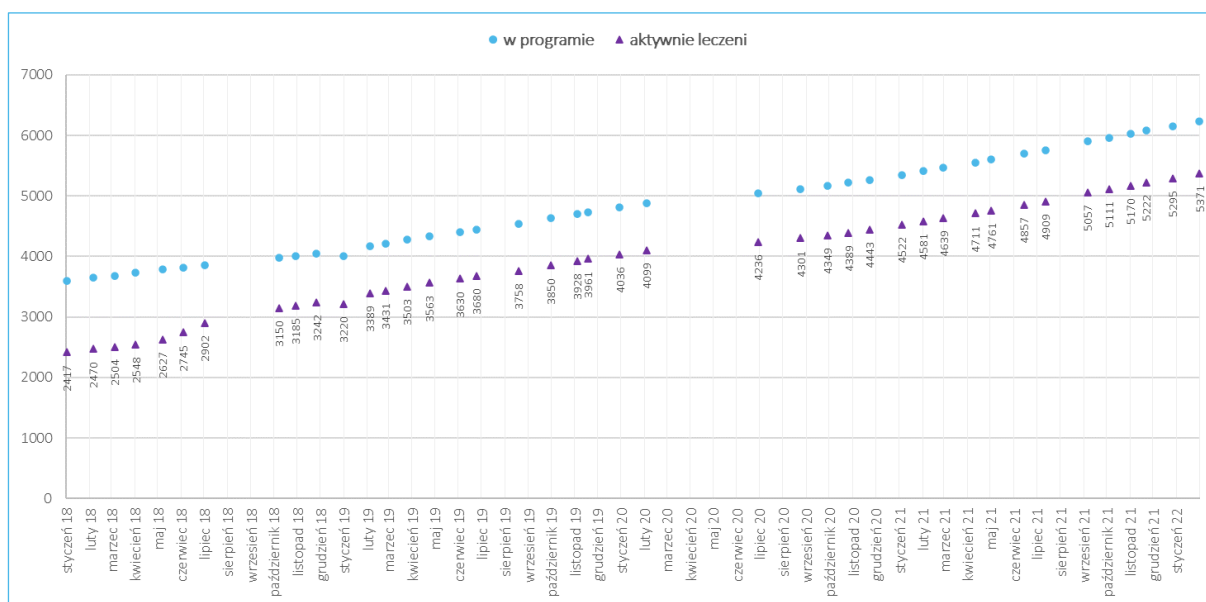
Po odliczeniu od łącznej liczby objętych programem, pacjentów w remisji, zawieszonych i tych, którzy zakończyli leczenie, otrzymuje się liczby pacjentów aktywnie leczonych, co można interpretować, że w danym okresie sprawozdawczym albo dostali dawkę jednego z leków, albo są w okresie pomiędzy planowanymi dawkami (co może zawyżać rzeczywistą liczbę podań niektórych leków). Podobnie jak dane z portalu Statystyki NFZ, dane z protokołów ZKSLB obejmują pacjentów nowo rozpoczynających leczenie, ale też będących w trakcie i kończących leczenie, dlatego również pozwalają na prognozowanie

liczby pacjentów z ZZSK otrzymujących leki z programu B.36. w przedziałach miesięcznych. Ich dodatkową zaletą jest to, że obejmują znacznie dłuższy przedział czasowy, niż dane z portalu Statystyki NFZ – lata 2014-2021. Protokoły ZKSLB nie pozwalają jednak na wyróżnienie poszczególnych leków. Drugim źródłem są dane publikowane na portalu Statystyki NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl>), dostępne dla przedziału czasowego styczeń 2017-grudzień 2021, z dokładnością do 1 miesiąca.

### 3.2.1 Dane z protokołów ZKSLB

Pełne dane zebrane z protokołów ZKSLB przedstawiono w Załączniku (Rozdział 12.2), natomiast poniżej zobrazowano je w formie graficznej na wykresie.

Wykres 1. Dane z protokołów ZKSLB dotyczące pacjentów z ZZSK.



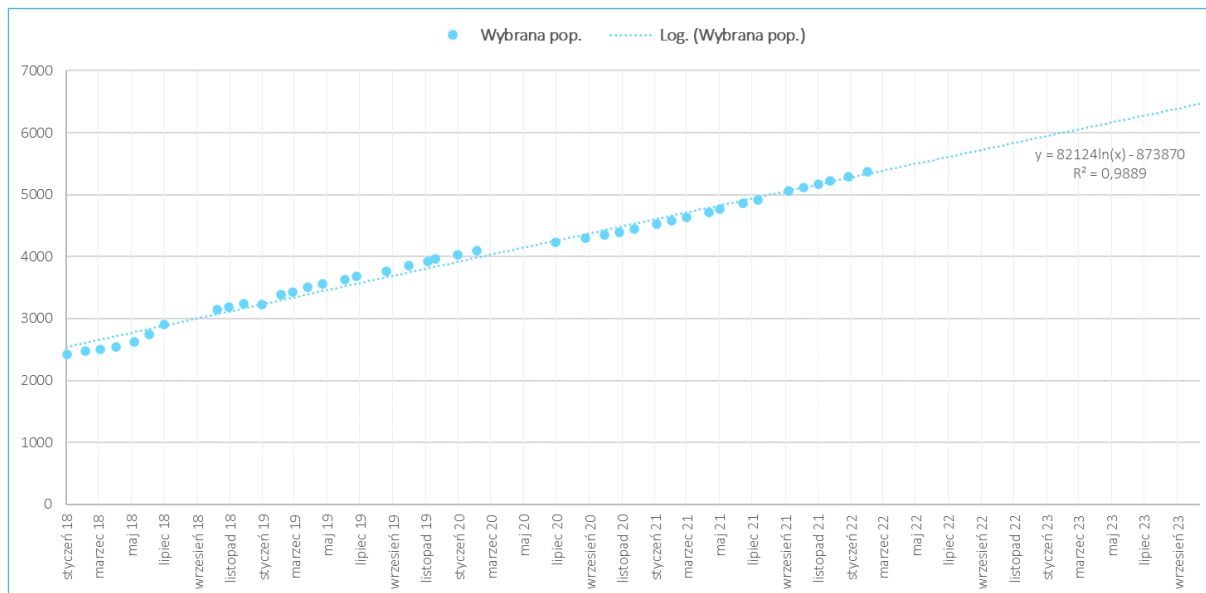
Powyższy wykres obrazuje ciągły przyrost liczby pacjentów objętych programem B.36., w tym aktywnie leczonych z wykorzystaniem terapii dostępnych w poszczególnych punktach czasowych. Przyrost liczby chorych leczonych w programie widoczny jest w całym zakresie dostępnych danych (od 2014 roku), jednakże wydaje się, że uległ on niewielkiemu przyspieszeniu od 2018 roku. Z tego powodu, na potrzeby prognozowania liczebności populacji docelowej dla tofacytynibu, wykorzystano wyżej omówione dane z protokołów ZKSLB (liczby pacjentów aktywnie leczonych), począwszy od początku 2018 roku, w celu przeprowadzenia ich ekstrapolacji na drodze dopasowania funkcji trendu. W wyniku przeprowadzonych obliczeń (arkusz MS Excel 2019), ustalono, iż najlepszym dopasowaniem do historycznych danych cha-

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

rakteryzuje się funkcja logarytmiczna ( $R^2 = 0,9889$ ) oraz funkcja liniowa ( $R^2 = 0,9884$ ). W wariancie podstawowym wykorzystano ekstrapolację wykładniczą, a funkcję liniową uwzględniono w analizie wrażliwości.

Wykres 2. Ekstrapolacja danych historycznych z protokołów ZKSLB – trend logarytmiczny.



W poniższej tabeli zestawiono wartości wykorzystane na potrzeby dopasowania linii trendu oraz wartości wynikowe, w rozbiciu na wartości miesięczne w kolejnych latach.

Tabela 6. Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36. wg ZKSLB

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
styczeń	2 417	3 220	4 036	4 522	5 295	<u>5 962</u>	<u>6 626</u>	<u>7 287</u>	<u>7 940</u>	<u>8 589</u>
luty	2 470	3 389	4 099	4 581	5 371*	<u>6 013</u>	<u>6 677</u>	<u>7 337</u>	<u>7 990</u>	<u>8 638</u>
marzec	2 504	3 431	-	4 639	<u>5 401</u>	<u>6 070</u>	<u>6 735</u>	<u>7 393</u>	<u>8 046</u>	<u>8 693</u>
kwiecień	2 548	3 503	-	4 711	<u>5 457</u>	<u>6 125</u>	<u>6 789</u>	<u>7 447</u>	<u>8 099</u>	<u>8 746</u>
maj	2 627	3 563	-	4 761	<u>5 514</u>	<u>6 181</u>	<u>6 845</u>	<u>7 502</u>	<u>8 154</u>	<u>8 801</u>
czerwiec	2 745	3 630	-	-	<u>5 569</u>	<u>6 236</u>	<u>6 900</u>	<u>7 556</u>	<u>8 207</u>	<u>8 854</u>
lipiec	2 902	3 680	4 236	4 857	<u>5 626</u>	<u>6 292</u>	<u>6 956</u>	<u>7 612</u>	<u>8 263</u>	<u>8 908</u>
sierpień	-	-	-	4 909	<u>5 682</u>	<u>6 349</u>	<u>7 011</u>	<u>7 667</u>	<u>8 318</u>	<u>8 963</u>
wrzesień	-	3 758	4 301	5 057	<u>5 737</u>	<u>6 403</u>	<u>7 066</u>	<u>7 721</u>	<u>8 371</u>	<u>9 016</u>
październik	3 150	3 850	4 349	5 111	<u>5 794</u>	<u>6 460</u>	<u>7 121</u>	<u>7 776</u>	<u>8 426</u>	<u>9 070</u>
listopad	3 185	3 928	4 389	5 170	<u>5 849</u>	<u>6 514</u>	<u>7 175</u>	<u>7 830</u>	<u>8 479</u>	<u>9 123</u>
grudzień	3 242	3 961	4 443	5 222	<u>5 906</u>	<u>6 570</u>	<u>7 231</u>	<u>7 885</u>	<u>8 534</u>	<u>9 178</u>

\* wartość obliczona na podstawie ostatniego dostępnego protokołu ZKSLB, przy czym dane z ostatnich 6 protokołów są niekompletne, a brakujące wartości oszacowano na drodze ekstrapolacji liniowej danych od początku 2021 r.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wartości przedstawione powyżej oznaczają liczby pacjentów, którzy w danym miesiącu są aktywnie leczeni jakimkolwiek lekiem z programu B.36. – mogą to być pacjenci, którzy w danym miesiącu rozpoczęli leczenie, są w trakcie terapii rozpoczętej w poprzednich miesiącach, lub w danym miesiącu kończą terapię. Na podstawie powyższych miesięcznych liczebności oszacowano średnioroczne liczby pacjentów w programie B.36.

Tabela 7. Średnioroczne liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36.

lipiec 2023 – czerwiec 2024	lipiec 2024 – czerwiec 2025	lipiec 2025 – czerwiec 2026	lipiec 2026 – czerwiec 2027
6 597	7 257	7 911	8 559

Uzyskane wartości wykorzystano w dalszych obliczeniach jako podstawowe prognozowane liczby pacjentów leczonych w programie B.36., w obrębie których w następnym kroku oszacowano udziały terapii poszczególnymi lekami (ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS, SEK, UPA oraz TOF). Przedstawione wartości przyjęto zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i scenariuszu nowym, zakładając, że wprowadzenie refundacji tofacytynibu nie zmieni wielkości populacji docelowej, łącznie dla wszystkich leków stosowanych w programie B.36. W powyższym oszacowaniu widoczny jest wyraźny wzrost liczebności analizowanej populacji, wynikający z założonego trendu wzrostowego, niemniej należy mieć na uwadze, że konsultowani eksperci kliniczni wskazywali, że nie należy oczekiwać dużych i dynamicznych wzrostów leczonej populacji ze względu na ograniczenia możliwości systemu ochrony zdrowia. W tej sytuacji, powyższe oszacowania mogą być konserwatywne, szczególnie w dłuższym horyzoncie czasowym.

W kolejnym rozdziale przedstawiono alternatywne oszacowanie liczebności pacjentów w programie leczenia ZZSK, wykorzystane w analizie wrażliwości.

### 3.2.2 Dane z portalu Statystyki NFZ

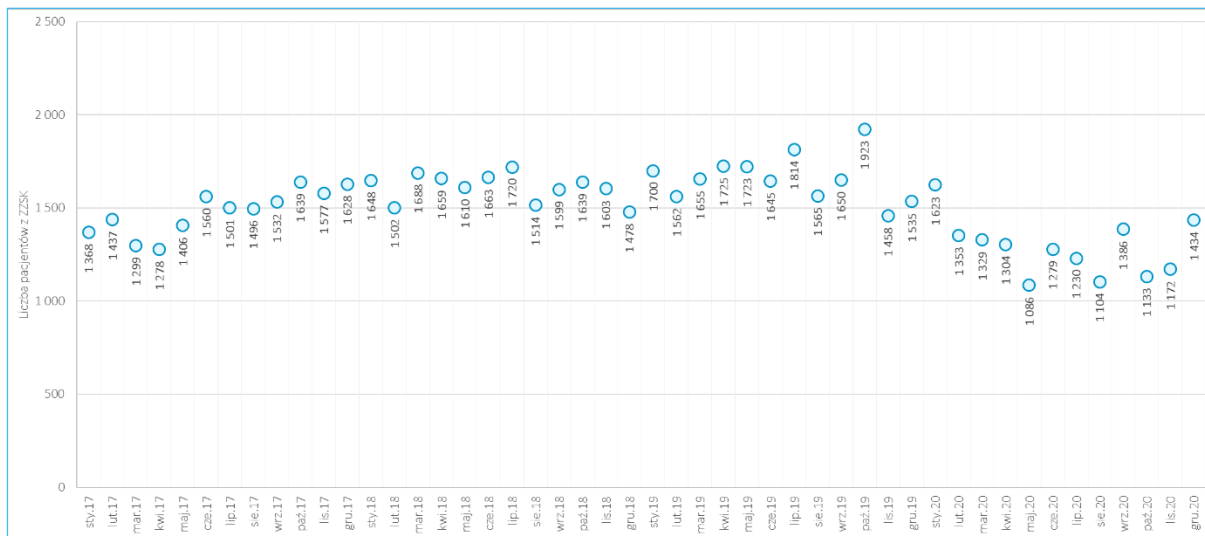
Dane NFZ zawierają statystyki leków w programach lekowych obejmujące liczbę pacjentów i wartość refundacji (wg kwoty rozliczonej) leków stosowanych w katalogu programów lekowych. Liczby pacjentów otrzymujących co najmniej jeden refundowany lek z programu B.36. w okresie 2017-2020 przedstawiono graficznie w przedziałach miesięcznych na poniższym wykresie.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



Wykres 3. Dane z portalu Statystyka NFZ dotyczące liczby pacjentów z ZZSK w programie B.36.

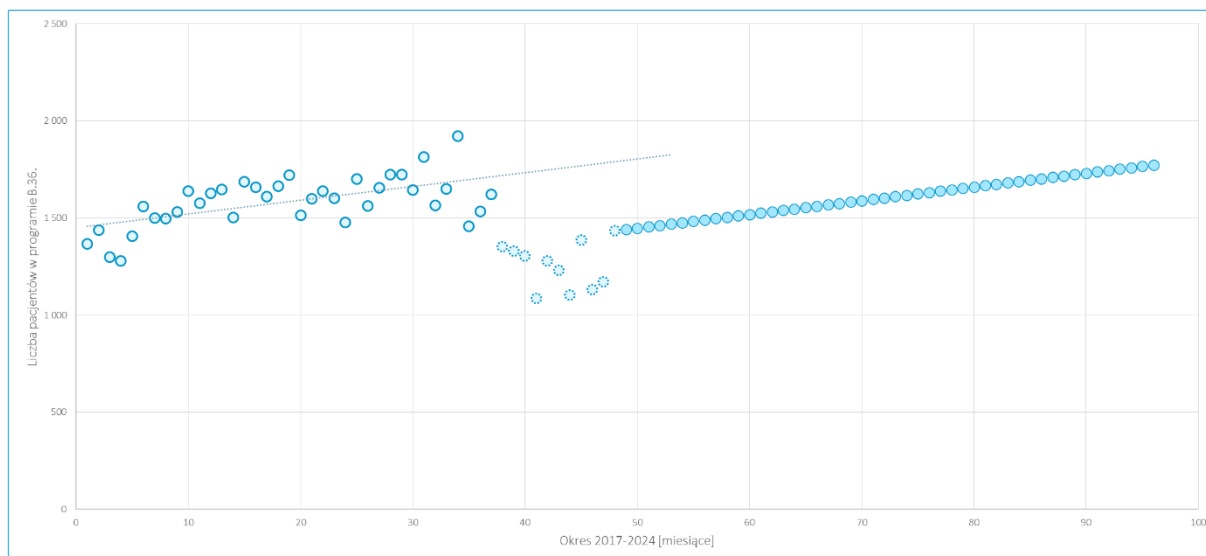


Przedstawione dane stanowią sumy liczb pacjentów otrzymujących poszczególne leki. W okresie 2017-2019 można dostrzec stopniowy, choć powolny przyrost liczby leczonych, jednakże od początku 2020 zauważalne jest jej zmniejszenie, co prawdopodobnie spowodowane zostało przez pandemię wirusa SARS-CoV-2. Pod koniec 2020 widać ponowny niewielki przyrost liczby leczonych w programie B.36. W tej sytuacji całościowe prognozowanie w oparciu o powyższe dane może być zaburzone danymi za rok 2020, a z drugiej strony wykorzystanie tylko danych dla lat 2017-2019 może prowadzić do zawyżonych wartości. Z tego względu przeprowadzono złożoną ekstrapolację, obliczając tempo liniowego przyrostu dla przedziału 2017-2019, przykładając je następnie do ostatniego punktu danych (grudzień 2020). Użyty rezultat przedstawiono na poniższym wykresie.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 4. Historyczne i prognozowane liczby pacjentów z ZZSK w programie B.36. – podsumowanie.



Z dokładnej analizy tych danych wynika, że prezentowane miesięczne liczby pacjentów w zestawieniu z raportowanym miesięcznym kosztem refundacji prowadzą do wniosku, że koszt leczenia jednego pacjenta jest kilkakrotnie wyższy, niż obliczony wg domyślnego dawkowania i znanych cen jednostkowych. Np. dla sekukinumabu oszacowany średni miesięczny koszt terapii (tylko lek) to ok. 1 750 zł/pacjent, tymczasem z danych NFZ za grudzień 2021 r. analogiczny koszt wynosi aż 4 896 zł (2,9-razy wyższy). Prawdopodobną przyczyną tego stanu rzeczy jest 3-miesięczne rozliczanie leku u większości raportowanych pacjentów. To oznacza, że w analizowanym przypadku dla SEK, zgłoszonych 163 pacjentów w grudniu 2021 r. miało policzony koszt 3-miesięcznej terapii, a nie samego leczenia w grudniu. Zatem wykorzystanie danych z portalu Statystyki NFZ może być obciążone niepewnością. Niemniej jednak podjęto próbę skorygowania raportowanych liczb pacjentów, tak aby otrzymać przybliżoną liczbę chorych z ZZSK otrzymujących dany lek w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy. W tym celu wykorzystano dane NFZ za ostatni raportowany rok (2020), obejmujące średnie miesięczne liczby pacjentów i średnie miesięczne koszty leczenia jednego chorego, które następnie zestawiono z obliczonym planowym kosztem miesięcznej terapii danym lekiem (patrz: Tabela 28).

Tabela 8. Oszacowanie korekty liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36.

	Średnia liczba pacjentów rozliczanych miesięcznie	Średni miesięczny koszt refundacji	Planowy koszt miesięcznej terapii	Koszt NFZ vs koszt planowy
ADA	531	1 242 zł	330 zł	3,76
CER	44	4 693 zł	1 894 zł	2,48
ETA	324	2 418 zł	865 zł	2,80

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

	Średnia liczba pacjentów rozliczanych miesięcznie	Średni miesięczny koszt refundacji	Planowy koszt miesięcznej terapii	Koszt NFZ vs koszt planowy
GOL	182	6 936 zł	2 966 zł	2,34
INF	68	1 666 zł	768 zł	2,17
SEK	138	5 082 zł	1 713 zł	2,97
Ważony średni koszt miesięcznej terapii		2 895 zł	1 062 zł	<b>2,73</b>

Z powyższych obliczeń wynika, że średnio w 2020 roku raportowany w danym miesiącu koszt refundacji obejmował **2,73** miesięcznych pacjento-terapii. Na tej podstawie skorygowano prognozowane na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ liczby pacjentów w programie B.36., przemnażając je o wartość uzyskanego współczynnika korygującego. Oczywiście, taka korekta jest obarczona niepewnością wynikającą z wielu czynników, w tym z dokładności oszacowania planowych kosztów terapii. Z pewnością jednak nie jest zasadne oparcie się bezpośrednio na liczbach raportowanych przez NFZ. W poniższej tabeli zestawiono wartości wykorzystane na potrzeby dopasowania linii trendu oraz wartości wynikowe, w rozbiciu na wartości miesięczne w kolejnych latach.

Tabela 9. Skorygowane historyczne i prognozowane liczby pacjentów z ZZSK w programie B.36.

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
styczeń	4 492	4 634	4 424	3 928	4 159	4 390	4 622	4 853	5 084
luty	4 094	4 258	3 688	3 947	4 178	4 410	4 641	4 872	5 103
marzec	4 601	4 511	3 622	3 966	4 198	4 429	4 660	4 891	5 123
kwiecień	4 522	4 702	3 554	3 986	4 217	4 448	4 679	4 911	5 142
maj	4 388	4 696	2 960	4 005	4 236	4 467	4 699	4 930	5 161
czerwiec	4 533	4 484	3 486	4 024	4 256	4 487	4 718	4 949	5 180
lipiec	4 688	4 944	3 353	4 044	4 275	4 506	4 737	4 968	5 200
sierpień	4 127	4 266	3 009	4 063	4 294	4 525	4 756	4 988	5 219
wrzesień	4 358	4 497	3 778	4 082	4 313	4 545	4 776	5 007	5 238
październik	4 467	5 242	3 088	4 101	4 333	4 564	4 795	5 026	5 257
listopad	4 369	3 974	3 195	4 121	4 352	4 583	4 814	5 046	5 277
grudzień	4 029	4 184	3 909	4 140	4 371	4 602	4 834	5 065	5 296
Średniorocznie	4 389	4 533	3 505	4 034	4 265	4 496	4 728	4 959	5 190
Przyrost	<b>+9,0%</b>	<b>+3,3%</b>	<b>-22,7%</b>	<b>+15,1%</b>	<b>+5,7%</b>	<b>+5,4%</b>	<b>+5,1%</b>	<b>+4,9%</b>	<b>+4,7%</b>

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

W powyższej tabeli widoczny jest wspomniany duży spadek liczby leczonych w programie B.36., wynikający najprawdopodobniej z wystąpienia pandemii SAR-CoV-2. Na podstawie powyższych miesięcznych liczebności oszacowano alternatywne średnioroczne liczby pacjentów w programie B.36.

Tabela 10. Średnioroczne liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36.

lipiec 2023 – czerwiec 2024	lipiec 2024 – czerwiec 2025	lipiec 2025 – czerwiec 2026	lipiec 2026 – czerwiec 2027
4 612	4 843	5 074	5 306

Powyższe wartości uwzględniono w ramach analizy wrażliwości, ponownie zakładając, że wprowadzenie refundacji tofacytynibu nie zmieni wielkości populacji docelowej, łącznie dla wszystkich leków stosowanych w programie B.36.

### 3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Populacja, w której wnioskowana technologia może być stosowana obejmuje pacjentów którzy zakwalifikowaliby się do istniejącego programu lekowego B.36., a więc z aktywną postacią choroby i po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii uwzględniających niesteroidowe leki przeciwzapalne. Według danych z Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2021 roku w ramach programu B.36 leczonych poszczególnymi lekami było 4 746 pacjentów (liczba skumulowana). Wartość ta może być nieco zawyżona, gdyż w ciągu okresu rocznego niektórzy pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden lek. Natomiast, zgodnie z danymi publikowanymi w protokołach ZKSLB, w lutym 2022 roku jakikolwiek lek otrzymywało już prawie 5,4 tys. chorych. Stąd roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z ZZSK, u których wnioskowana technologia może być stosowana może zostać **oszacowana na 5-6 tys. osób.**

### 3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W chwili obecnej produkt Xeljanz nie jest refundowany w rozważanym wskazaniu w Polsce (liczba chorych z ZZSK leczonych TOF jest równa zero). Jest on jednak stosowany we wskazaniu do leczenia pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Wg danych publikowanych na portalu <https://statystyki.nfz.gov.pl>, w 2020 r. leczenie TOF w programie B.33. otrzymało 319 pacjentów, w programie B.35. 11 pacjentów, natomiast w programie B.55. leczenie otrzymało 31 pacjentów. Z uchwał Rady NFZ

Xeljanz (tofacytynib)

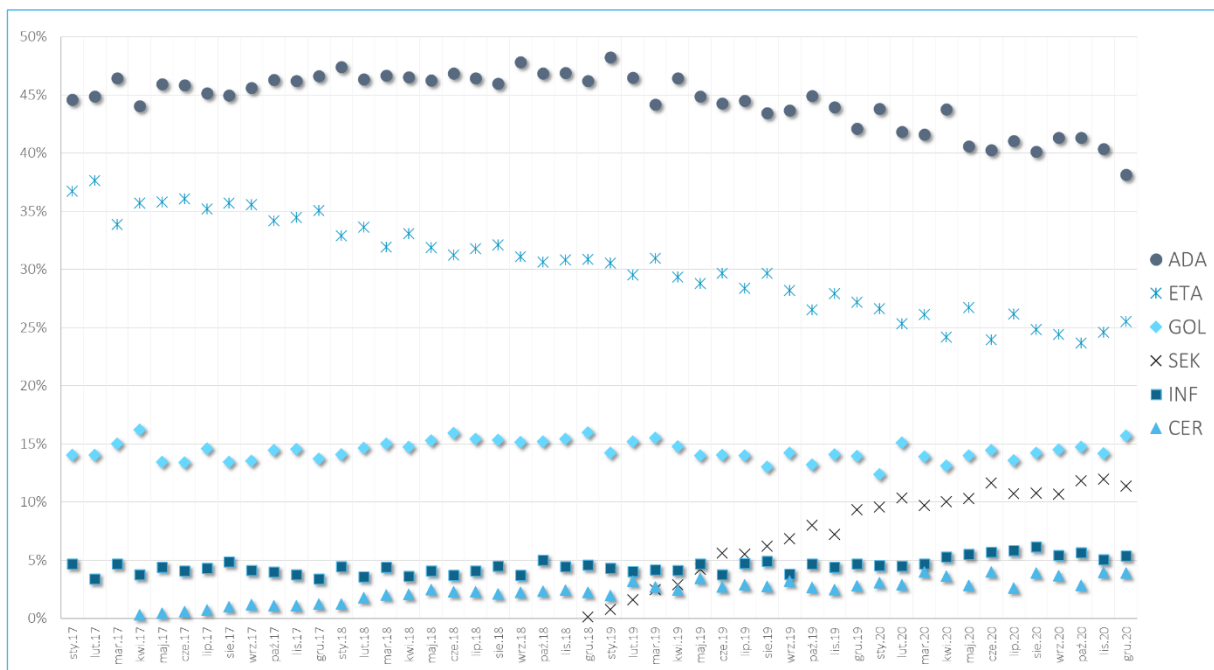
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

(Uchwała Nr 3/2022/IV) wynika, że w 2021 roku łącznie we wszystkich programach tofacytynib otrzymało 715 osób (484 – B.33., 65 – B.35., 166 – B.55.).

### 3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W kolejnych dwóch podrozdziałach omówiono oszacowanie struktury udziałów poszczególnych opcji terapeutycznych w dwóch porównywanych scenariuszach analizy: scenariuszu istniejącym oraz nowym. Przyszłe udziały rozważanych opcji terapeutycznych zostały oszacowane głównie w oparciu o ich udziały w istniejącym programie leczenia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Na poniższym wykresie zobrazowano udziały leków obecnie stosowanych w programie B.36. na podstawie danych statystycznych NFZ. Przedstawione w tym rozdziale oszacowania wykraczają poza przyjęty horyzont czasowy, ale pozwalają na pełniejszą ocenę ich wiarygodności.

Wykres 5. Udziały rynkowe leków obecnie stosowanych w programie B.36. na podstawie danych historycznych.



Zauważalny jest wyraźny wzrost udziału sekukinumabu i powolny certolizumabu pegol. W przypadku infliksymabu i golimumabu udziału utrzymują się na przestrzeni lat na podobnym poziomie. Wyraźne spadki obserwowane są dla adalimumabu (od 2019 roku) i etanerceptu (w całym okresie).

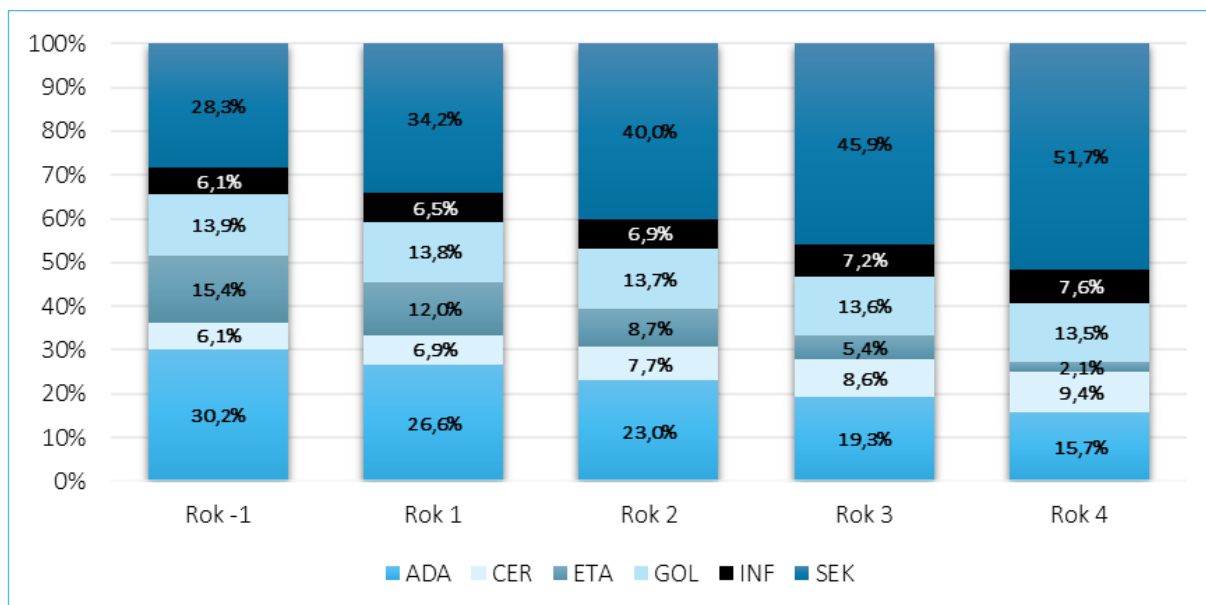
#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

### 3.5.1 Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym opracowano prognozy dotyczące udziałów poszczególnych leków w programie B.36. dla okresu obejmującego okres lipiec 2022-czerwiec 2026 (w tym okres poprzedzający horyzont czasowy analizy o 12 mies.), co było podyktowane m.in. pojawieniem się w ostatnim czasie nowych refundowanych terapii i brakiem stabilizacji tych udziałów. Obliczenia wykonano 2-etapowo – najpierw oszacowano możliwe udziały leków obecnych w programie B.36. przed lipcem 2022 roku, po czym „nałożono” na nie prognozowane udziały dwóch leków objętych refundacją od 1 lipca 2022 roku: UPA i IKS. W poniższym zestawieniu przedstawiono średnie wartości procentowe na końcu rocznych przedziałów czasowych, obliczone na podstawie udziałów stosowania poszczególnych leków w leczeniu ZZSK.

Wykres 6. Prognozowane udziały terapii ZZSK (bez UPA i IKS) – scenariusz istniejący.



Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że udziały starszych leków (ADA, ETA) oraz golimumabu będą się zmniejszać niezależnie od tego, czy TOF będzie refundowany, infliksymabu pozostaną mniej więcej na podobnym poziomie, natomiast pozostałych, nowszych terapii (CER, SEK) – rosnąć w ciągu najbliższych kilku lat.

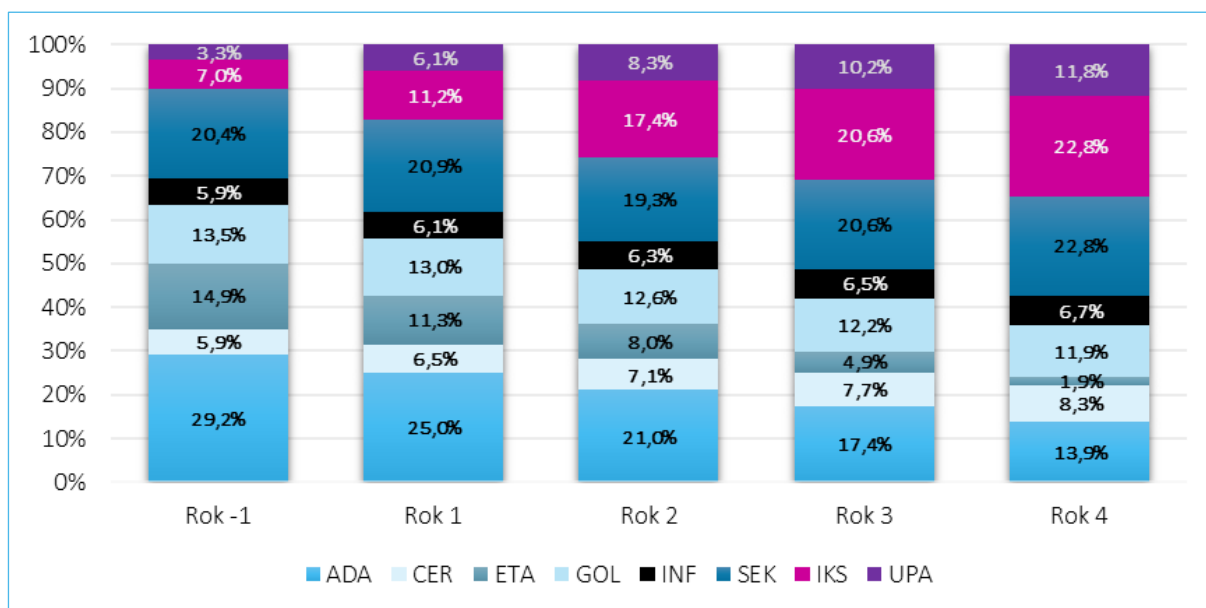
Poniżej przedstawiono średnie wartości procentowe na końcu rocznych przedziałów czasowych, obliczone na podstawie udziałów stosowania poszczególnych leków w leczeniu ZZSK, przy założeniu, że od lipca 2022 roku refundowany jest również upadacytynibu i iksekizumab. Założono, że UPA jako lek o odmiennym mechanizmie działania będzie proporcjonalnie zastępował wszystkie pozostałe leki w progra-

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

mie B.36., natomiast IKS będzie konkurował bezpośrednio z SEK, który tak jak IKS jest inhibitorem interleukiny 17. Udziały UPA oszacowano na podstawie dostępnych danych ogółem dla leków z grupy inhibitorów JAK w innych programach lekowych (RZS: TOF + BAR i ŁZS: TOF), analogicznie jak w przypadku prognoz dla udziałów tofacytynibu (patrz: Rozdział 3.5.2).

Wykres 7. Prognozowane udziały terapii ZZSK – scenariusz istniejący.



Dokładne wartości miesięcznych udziałów poszczególnych terapii otrzymane na drodze ekstrapolacji historycznych trendów wynikających z danych NFZ, zamieszczono poniżej w tabeli.

Tabela 11. Miesięczne udziały rynkowe wykorzystane w obliczeniach – scenariusz istniejący, wariant podstawowy.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
<u>1</u>	0,0%	28,9%	5,9%	14,6%	13,4%	5,9%	9,0%	18,8%	3,6%
<u>2</u>	0,0%	28,5%	6,0%	14,2%	13,4%	6,0%	9,2%	19,0%	3,8%
<u>3</u>	0,0%	28,1%	6,0%	13,9%	13,3%	6,0%	9,9%	18,6%	4,1%
<u>4</u>	0,0%	27,8%	6,1%	13,6%	13,3%	6,0%	9,3%	19,7%	4,3%
<u>5</u>	0,0%	27,4%	6,1%	13,3%	13,3%	6,0%	9,6%	19,7%	4,6%
<u>6</u>	0,0%	27,0%	6,2%	13,0%	13,2%	6,0%	9,8%	19,9%	4,8%
<u>7</u>	0,0%	26,7%	6,2%	12,8%	13,2%	6,0%	11,1%	19,1%	5,0%
<u>8</u>	0,0%	26,3%	6,3%	12,5%	13,1%	6,0%	10,2%	20,4%	5,2%
<u>9</u>	0,0%	26,0%	6,3%	12,2%	13,1%	6,1%	10,2%	20,7%	5,5%
<u>10</u>	0,0%	25,6%	6,4%	11,9%	13,1%	6,1%	10,1%	21,2%	5,7%
<u>11</u>	0,0%	25,3%	6,4%	11,6%	13,0%	6,1%	11,1%	20,6%	5,9%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
<u>12</u>	0,0%	25,0%	6,5%	11,3%	13,0%	6,1%	11,2%	20,9%	6,1%
<u>13</u>	0,0%	24,6%	6,5%	11,0%	12,9%	6,1%	10,7%	21,8%	6,3%
<u>14</u>	0,0%	24,3%	6,6%	10,7%	12,9%	6,1%	13,0%	19,8%	6,5%
<u>15</u>	0,0%	24,0%	6,6%	10,5%	12,9%	6,1%	13,5%	19,7%	6,7%
<u>16</u>	0,0%	23,6%	6,7%	10,2%	12,8%	6,2%	14,0%	19,7%	6,9%
<u>17</u>	0,0%	23,3%	6,7%	9,9%	12,8%	6,2%	14,4%	19,6%	7,1%
<u>18</u>	0,0%	23,0%	6,8%	9,6%	12,8%	6,2%	14,9%	19,6%	7,3%
<u>19</u>	0,0%	22,6%	6,8%	9,3%	12,7%	6,2%	15,3%	19,5%	7,5%
<u>20</u>	0,0%	22,3%	6,9%	9,1%	12,7%	6,2%	15,7%	19,5%	7,6%
<u>21</u>	0,0%	22,0%	6,9%	8,8%	12,7%	6,2%	16,1%	19,4%	7,8%
<u>22</u>	0,0%	21,7%	7,0%	8,5%	12,6%	6,3%	16,6%	19,4%	8,0%
<u>23</u>	0,0%	21,4%	7,0%	8,3%	12,6%	6,3%	17,0%	19,3%	8,2%
<u>24</u>	0,0%	21,0%	7,1%	8,0%	12,6%	6,3%	17,4%	19,3%	8,3%
25	0,0%	20,7%	7,1%	7,7%	12,5%	6,3%	17,8%	19,2%	8,5%
26	0,0%	20,4%	7,2%	7,5%	12,5%	6,3%	18,3%	19,2%	8,7%
27	0,0%	20,1%	7,2%	7,2%	12,5%	6,3%	18,7%	19,1%	8,8%
28	0,0%	19,8%	7,3%	6,9%	12,4%	6,3%	19,1%	19,1%	9,0%
29	0,0%	19,5%	7,3%	6,7%	12,4%	6,4%	19,3%	19,3%	9,2%
30	0,0%	19,2%	7,4%	6,4%	12,4%	6,4%	19,5%	19,5%	9,3%
31	0,0%	18,9%	7,4%	6,1%	12,3%	6,4%	19,7%	19,7%	9,5%
32	0,0%	18,6%	7,5%	5,9%	12,3%	6,4%	19,9%	19,9%	9,6%
33	0,0%	18,3%	7,5%	5,6%	12,3%	6,4%	20,0%	20,0%	9,8%
34	0,0%	18,0%	7,6%	5,4%	12,3%	6,4%	20,2%	20,2%	9,9%
35	0,0%	17,7%	7,6%	5,1%	12,2%	6,5%	20,4%	20,4%	10,1%
36	0,0%	17,4%	7,7%	4,9%	12,2%	6,5%	20,6%	20,6%	10,2%
37	0,0%	17,1%	7,7%	4,6%	12,2%	6,5%	20,8%	20,8%	10,4%
38	0,0%	16,8%	7,8%	4,3%	12,2%	6,5%	21,0%	21,0%	10,5%
39	0,0%	16,5%	7,8%	4,1%	12,1%	6,5%	21,2%	21,2%	10,6%
40	0,0%	16,2%	7,9%	3,8%	12,1%	6,5%	21,3%	21,3%	10,8%
41	0,0%	15,9%	7,9%	3,6%	12,1%	6,6%	21,5%	21,5%	10,9%
42	0,0%	15,6%	8,0%	3,3%	12,0%	6,6%	21,7%	21,7%	11,0%
43	0,0%	15,3%	8,0%	3,1%	12,0%	6,6%	21,9%	21,9%	11,2%
44	0,0%	15,0%	8,1%	2,8%	12,0%	6,6%	22,1%	22,1%	11,3%
45	0,0%	14,7%	8,1%	2,6%	12,0%	6,6%	22,2%	22,2%	11,4%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
46	0,0%	14,4%	8,2%	2,3%	11,9%	6,6%	22,4%	22,4%	11,6%
47	0,0%	14,2%	8,2%	2,1%	11,9%	6,7%	22,6%	22,6%	11,7%
48	0,0%	13,9%	8,3%	1,9%	11,9%	6,7%	22,8%	22,8%	11,8%

\* Licząc od początku przyjętego horyzontu czasowego.

Przedstawione wartości w okresie poza przyjętym horyzontem czasowym mogą mieć ograniczoną wiarygodność i należy je interpretować z ostrożnością.

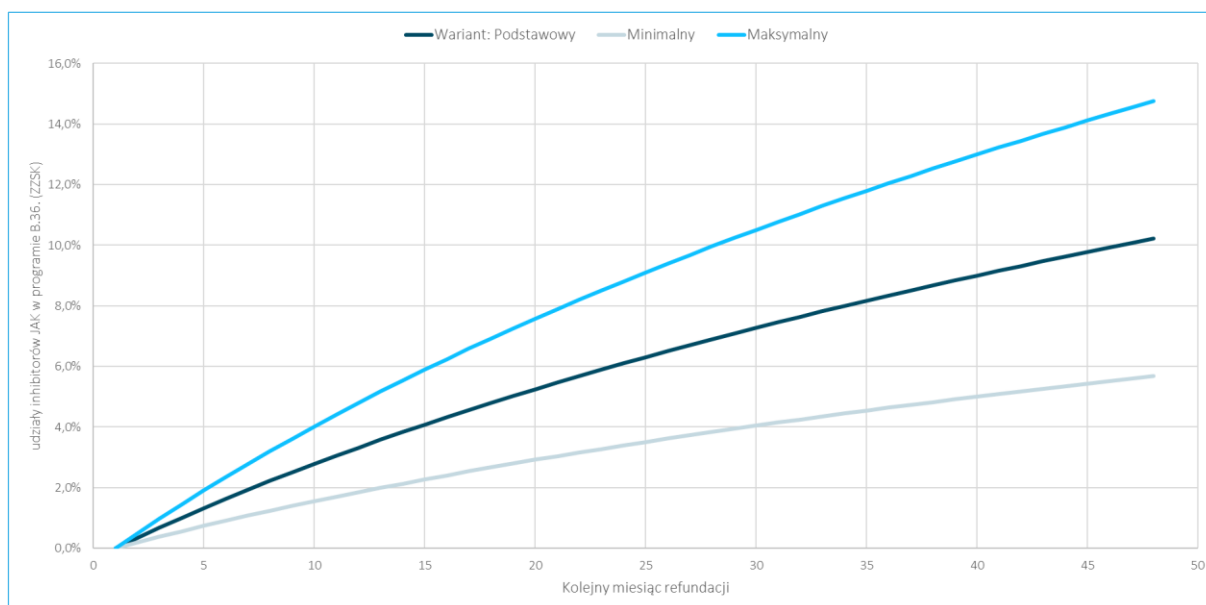
Wartości udziałów oszacowane dla inhibitorów JAK w RZS zaprezentowano ekspertom klinicznym w kwestionariuszu badania ankietowego, w którym zwrócono się zapytaniem, czy udziały te można przenieść do oszacowań dla populacji ZZSK. Spośród 2 ankietowanych ekspertów, Ekspert 1 wskazał, że takie udziały mogą być zawyżone, natomiast Ekspert 2 nie odniósł się wprost do zaprezentowanych wartości. Z tego względu w analizie jako wartości maksymalne przyjęto udziały prognozowane na podstawie programu B.33., a w wariacie minimalnym te same udziały skorygowane współczynnikiem uzyskanym dla programu B.35. (38,5%). W związku z tym, że zakres między oboma wskazaniem jest dość szeroki, przyjęto, że dobrym przybliżeniem docelowych udziałów inhibitorów JAK w wnioskowanym programie B.36. będą wartości pośrednie. Stąd w wariacie podstawowym, udziały te obliczono jako średnie arytmetyczne z oszacowań wykonanych dla wariantu minimalnego i maksymalnego.

Tabela 12. Udziały inhibitorów JAK od początku ich refundacji – scenariusz istniejący.

Wariant	lipiec 2023 – czerwiec 2024	lipiec 2024 – czerwiec 2025	lipiec 2025 – czerwiec 2026	lipiec 2026 – czerwiec 2027
<b>Podstawowy</b>	<b>3,3%</b>	<b>6,1%</b>	<b>8,3%</b>	<b>10,2%</b>
Minimalny	1,8%	3,4%	4,6%	5,7%
Maksymalny	4,8%	8,8%	12,0%	14,7%

Powyższe wartości zaprezentowano również na poniższym wykresie w celu lepszego zobrazowania różnic między zdefiniowanymi wariantami.

Wykres 8. Oszacowane udziały inhibitorów JAK w wnioskowanym programie B.36.



Ponieważ horyzont czasowy analizy rozpoczyna się 1 lipca 2023 roku, powyższe udziały w kolejnych latach tego horyzontu (przesunięcie roczne), wyglądają następująco.

Tabela 13. Udziały inhibitorów JAK w wariacie podstawowym i wariantach skrajnych – scenariusz istniejący.

Wariant	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Podstawowy	6,1%	8,3%	10,2%	11,8%
Minimalny	3,4%	4,6%	5,7%	6,6%
Maksymalny	8,8%	12,0%	14,7%	17,1%

Łączne udziały inhibitorów JAK w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym są identyczne w scenariuszach istniejącym i nowym.

### 3.5.2 Scenariusz nowy

Refundacja TOF od 1 lipca 2023 roku spowoduje, że będzie on mógł być stosowany u pacjentów z ZZSK na etapie dowolnej linii leczenia, zamiast obecnie refundowanych leków. Ponieważ od 1 lipca 2022 roku refundowany jest inny lek z grupy inhibitorów JAK (upadacytynib), wydaje się logiczne założenie, zapotrzebowanie na leki z tej grupy będzie stanowić sumę udziałów UPA i TOF (w pierwszym roku refundacji będzie to tylko UPA). W scenariuszu nowym przyjęto więc, że łączne udziały inhibitorów JAK będą identyczne w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym, natomiast w tym drugim, zostaną one podzielone między TOF i UPA, tj. udziały TOF będą rosły kosztem UPA.

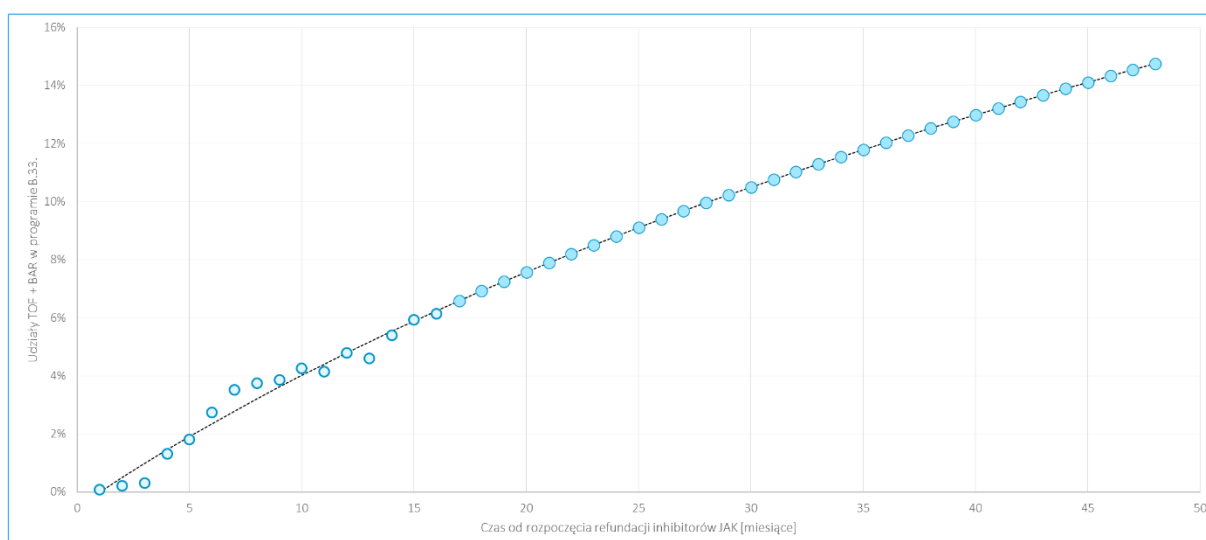
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Ze względu na brak stabilizacji udziałów poszczególnych leków w programie B.36. w scenariuszu istniejącym (przede wszystkim w wyniku ciągłego przyrostu udziałów SEK oraz wejścia UPA i IKS od 1 lipca 2022 roku), prognozowanie na temat udziałów kolejnej cząsteczki (tofacytynibu) jest utrudnione. Ponieważ tofacytynib jest lekiem o ugruntowanej skuteczności, co ma swoje odzwierciedlenie w fakcie, iż jest refundowany obecnie w trzech innych, pokrewnych wskazaniach (RZS, ŁZS i wrzodziejące zapalenie jelita grubego), uznano, że proces przejmowania udziałów innych leków w istniejących programach lekowych może przybliżyć ten sam proces w przypadku wskazania obejmującego pacjentów z ZZSK w programie B.36. Jednakże w przypadku programu B.33. oprócz tofacytynibu refundowany jest również barycetynib (BAR) – lek o podobnym mechanizmie działania. Stąd w dalszych oszacowaniach uwzględniono sumę udziałów TOF i BAR w kontekście łącznego zapotrzebowania na inhibitory kinaz janusowych. Ostatecznie do oszacowań przyjęto łączne udziały TOF i BAR w populacji programu B.33. oraz TOF w programie leczenia ŁZS.

W przypadku programu B.33. dedykowanego populacji chorych z MIZS i RZS, inhibitory JAK stosowane są tylko u pacjentów z RZS, jednak dostępne dane NFZ (portal Statystyki NFZ) obejmują łącznie obie populacje, przez co oszacowane udziały TOF + BAR w tym programie mogą być nieco zaniżone, gdyż z ADA, ETA i tocylicumabem konkurują one w niepełnym zakresie. Niemniej jednak, na podstawie danych z okresu 2017-2020 przeprowadzono prognozowanie udziałów TOF + BAR (trend logarytmiczny) od momentu rozpoczęcia ich refundacji (wrzesień 2019 roku w obu przypadkach).

Wykres 9. Udziały TOF + BAR w programie B.33. (dane rzeczywiste i prognoza).



Analogiczne oszacowania dla TOF w programie B.35. nie mogły zostać przeprowadzone, gdyż w tym wskazaniu został on objęty refundacją dopiero we wrześniu 2020 roku i dostępne szczegółowe dane

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

NFZ obejmują jedynie pierwsze 4 miesiące, co nie jest wystarczające do wiarygodnego oszacowania przyszłych udziałów TOF w populacji ŁZS.

Zamiast tego przeanalizowano dane z uchwał Rady NFZ, które prezentują skumulowane liczby pacjentów otrzymujących poszczególne leki w programach lekowych. Dane te w odróżnieniu od danych z portalu Statystyki NFZ dostępne są łącznie za I i II półrocze 2021 roku. W tej sytuacji możliwe jest porównanie udziałów TOF w programie B.33. po 10 i 16 miesiącach refundacji (uchwały Rady NFZ za I i II półrocze 2020 r.) i analogicznych udziałów w programie B.35. (uchwała Rady NFZ za I półrocze 2021 r. – 10 miesięcy oraz uchwała Rady NFZ za II półrocze 2021 r. – 16 miesięcy refundacji).

Tabela 14. Porównanie udziałów inhibitorów JAK w programach B.33. i B.35.

	Program B.33. (RZS i MIZS)				Program B.35. (ŁZS)			
	Miesiąc refundacji (liczby pacjentów)		Miesiąc refundacji (udziały)		Miesiąc refundacji (liczby pacjentów)		Miesiąc refundacji (udziały)	
	10	16	10	16	10	16	10	16
<b>TOF</b>	<b>190</b>	<b>319</b>	<b>2,7%</b>	<b>3,7%</b>	<b>43</b>	<b>65</b>	<b>1,6%</b>	<b>2,0%</b>
ADA	1 750	2 118	25,1%	24,5%	1 006	1 217	37,7%	36,6%
CER	347	409	5,0%	4,7%	62	78	2,3%	2,3%
ETA	1 653	1 931	23,7%	22,3%	308	363	11,5%	10,9%
GOL	473	590	6,8%	6,8%	427	494	16,0%	14,8%
INF	84	94	1,2%	1,1%	66	74	2,5%	2,2%
IKS	0	0	0,0%	0,0%	45	142	1,7%	4,3%
SEK	0	0	0,0%	0,0%	712	896	26,7%	26,9%
RTX	196	309	2,8%	3,6%	0	0	0,0%	0,0%
<b>BAR</b>	<b>72</b>	<b>177</b>	<b>1,0%</b>	<b>2,0%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0,0%</b>
TOC	2 213	2 709	31,7%	31,3%	0	0	0,0%	0,0%
<b>RAZEM</b>	<b>6 978</b>	<b>8 656</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>2 669</b>	<b>3 329</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

Na podstawie powyższego zestawienia obliczono, że dla takich samych okresów refundacji, udziały inhibitorów JAK w programie B.35. po 10 miesiącach wyniosły 42,9% udziałów w programie B.33., a po 16 miesiącach wartość ta była równa 34,1%. Dla dalszych obliczeń przyjęto średnią z tych dwóch liczb, równą **38,5%**.

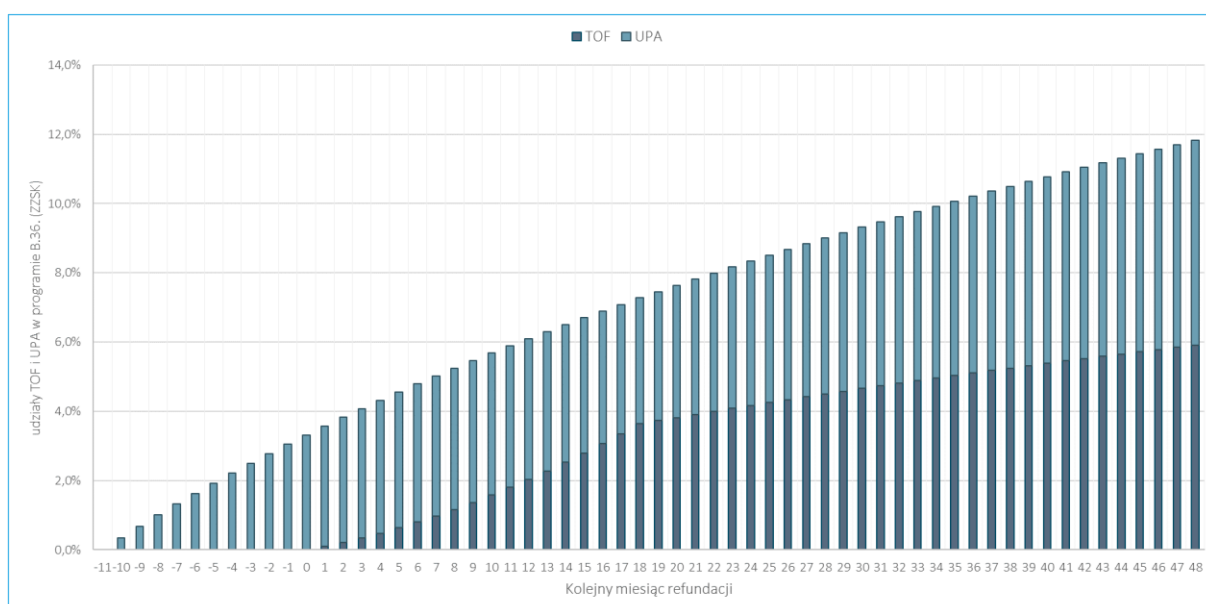
Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, założono, że UPA najpierw będzie proporcjonalnie przejmował udziały obecnych leków refundowanych (scenariusz istniejący), a następnie TOF refundowany od lipca 2023 r. będzie zastępował wyłącznie UPA w programie B.36. (scenariusz nowy). Analizując wejście

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

do refundacji tofacytynibu, założono, że w ciągu 18 miesięcy (założenie arbitralne) leki te podzielą się swoją częścią rynku (łącznym zapotrzebowaniem na inhibitory JAK) po połowie. Założenie to podyktowane jest faktem, że TOF i UPA stanowią leki o podobnym mechanizmie działania (inhibitory kinazy Janusowej, JAK), innym, jednak niż w przypadku pozostałych leków w programie B.36. Obserwowane i prognozowane udziały TOF/BAR w programach leczenia RZS i ŁZS można w każdym z nich traktować jako łączne zapotrzebowanie na leki z tej grupy. Zatem w przypadku ZZSK, oszacowane udziały TOF i UPA również należy traktować jako udziały łączne inhibitorów JAK. Co więcej, z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej (AKL *Xeljanz 2022*) wynika, że oba leki są bardzo zbliżone pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

Wykres 10. Oszacowane udziały TOF w sytuacji wcześniejszej refundacji UPA w programie B.36.



Ze względu na przyjęte zbliżone koszty terapii UPA i TOF, założenie dotyczące długości okresu, po którym udziały TOF zrównają się z udziałami UPA nie powinno mieć większego znaczenia dla wyników analizy.

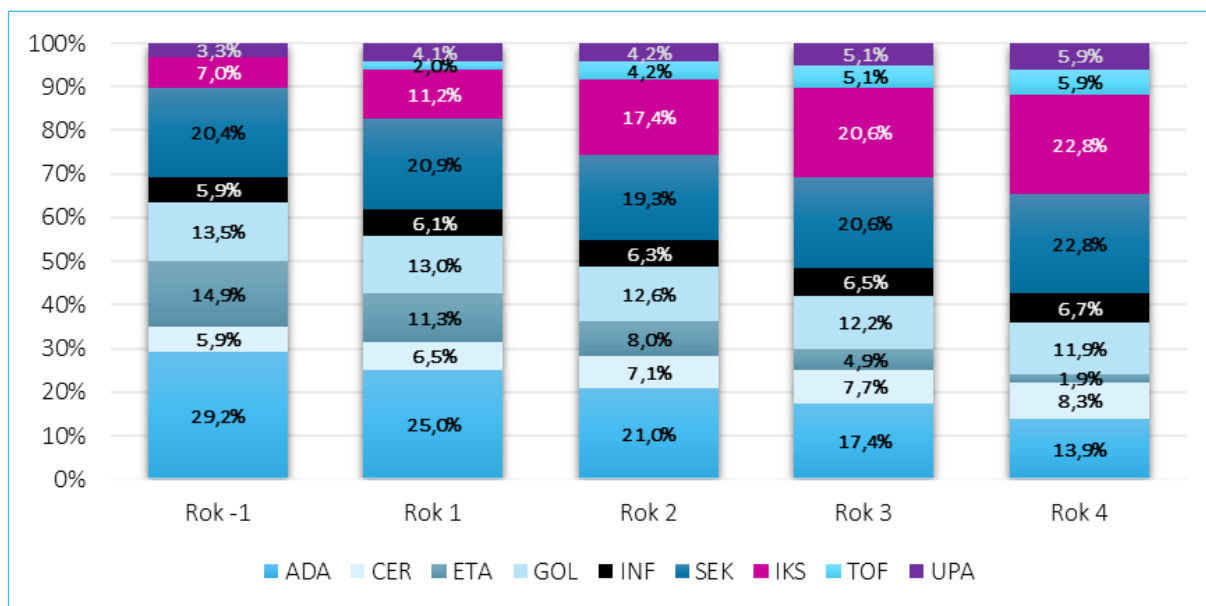
Z kolei w przypadku iksekizumabu przyjęto, że ze względu na swój mechanizm działania, będzie on konkurował bezpośrednio tylko z SEK, również przyjmując stan równowagi w momencie uzyskania wzajemnych udziałów IKS i SEK po 50%. W scenariuszu istniejącym w pierwszej kolejności szacowano wzajemne udziały IKS i SEK, które następnie proporcjonalnie pomniejszono o udział UPA, które z kolei, w scenariuszu nowym, skorygowano o udziały TOF.

W poniższym wykresie przedstawiono średnie wartości procentowe na końcu rocznych przedziałów czasowych, obliczone na podstawie udziałów poszczególnych leków w leczeniu ZZSK (wariant podstawowy).

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 11. Prognozowane udziały terapii ZZSK – scenariusz nowy.



Dokładne wartości miesięcznych udziałów poszczególnych terapii otrzymane na drodze ekstrapolacji historycznych trendów wynikających z danych NFZ, skorygowanych o udziały TOF, zamieszczono poniżej w tabeli.

Tabela 15. Miesięczne udziały rynkowe wykorzystane w obliczeniach – scenariusz nowy, wariant podstawowy.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
<u>1</u>	0,1%	28,9%	5,9%	14,6%	13,4%	5,9%	9,0%	18,8%	3,5%
<u>2</u>	0,2%	28,5%	6,0%	14,2%	13,4%	6,0%	9,2%	19,0%	3,6%
<u>3</u>	0,3%	28,1%	6,0%	13,9%	13,3%	6,0%	9,9%	18,6%	3,7%
<u>4</u>	0,5%	27,8%	6,1%	13,6%	13,3%	6,0%	9,3%	19,7%	3,8%
<u>5</u>	0,6%	27,4%	6,1%	13,3%	13,3%	6,0%	9,6%	19,7%	3,9%
<u>6</u>	0,8%	27,0%	6,2%	13,0%	13,2%	6,0%	9,8%	19,9%	4,0%
<u>7</u>	1,0%	26,7%	6,2%	12,8%	13,2%	6,0%	11,1%	19,1%	4,0%
<u>8</u>	1,2%	26,3%	6,3%	12,5%	13,1%	6,0%	10,2%	20,4%	4,1%
<u>9</u>	1,4%	26,0%	6,3%	12,2%	13,1%	6,1%	10,2%	20,7%	4,1%
<u>10</u>	1,6%	25,6%	6,4%	11,9%	13,1%	6,1%	10,1%	21,2%	4,1%
<u>11</u>	1,8%	25,3%	6,4%	11,6%	13,0%	6,1%	11,1%	20,6%	4,1%
<u>12</u>	2,0%	25,0%	6,5%	11,3%	13,0%	6,1%	11,2%	20,9%	4,1%
<u>13</u>	2,3%	24,6%	6,5%	11,0%	12,9%	6,1%	10,7%	21,8%	4,0%
<u>14</u>	2,5%	24,3%	6,6%	10,7%	12,9%	6,1%	13,0%	19,8%	4,0%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
15	2,8%	24,0%	6,6%	10,5%	12,9%	6,1%	13,5%	19,7%	3,9%
16	3,1%	23,6%	6,7%	10,2%	12,8%	6,2%	14,0%	19,7%	3,8%
17	3,3%	23,3%	6,7%	9,9%	12,8%	6,2%	14,4%	19,6%	3,7%
18	3,6%	23,0%	6,8%	9,6%	12,8%	6,2%	14,9%	19,6%	3,6%
19	3,7%	22,6%	6,8%	9,3%	12,7%	6,2%	15,3%	19,5%	3,7%
20	3,8%	22,3%	6,9%	9,1%	12,7%	6,2%	15,7%	19,5%	3,8%
21	3,9%	22,0%	6,9%	8,8%	12,7%	6,2%	16,1%	19,4%	3,9%
22	4,0%	21,7%	7,0%	8,5%	12,6%	6,3%	16,6%	19,4%	4,0%
23	4,1%	21,4%	7,0%	8,3%	12,6%	6,3%	17,0%	19,3%	4,1%
24	4,2%	21,0%	7,1%	8,0%	12,6%	6,3%	17,4%	19,3%	4,2%
25	4,3%	20,7%	7,1%	7,7%	12,5%	6,3%	17,8%	19,2%	4,3%
26	4,3%	20,4%	7,2%	7,5%	12,5%	6,3%	18,3%	19,2%	4,3%
27	4,4%	20,1%	7,2%	7,2%	12,5%	6,3%	18,7%	19,1%	4,4%
28	4,5%	19,8%	7,3%	6,9%	12,4%	6,3%	19,1%	19,1%	4,5%
29	4,6%	19,5%	7,3%	6,7%	12,4%	6,4%	19,3%	19,3%	4,6%
30	4,7%	19,2%	7,4%	6,4%	12,4%	6,4%	19,5%	19,5%	4,7%
31	4,7%	18,9%	7,4%	6,1%	12,3%	6,4%	19,7%	19,7%	4,7%
32	4,8%	18,6%	7,5%	5,9%	12,3%	6,4%	19,9%	19,9%	4,8%
33	4,9%	18,3%	7,5%	5,6%	12,3%	6,4%	20,0%	20,0%	4,9%
34	5,0%	18,0%	7,6%	5,4%	12,3%	6,4%	20,2%	20,2%	5,0%
35	5,0%	17,7%	7,6%	5,1%	12,2%	6,5%	20,4%	20,4%	5,0%
36	5,1%	17,4%	7,7%	4,9%	12,2%	6,5%	20,6%	20,6%	5,1%
37	5,2%	17,1%	7,7%	4,6%	12,2%	6,5%	20,8%	20,8%	5,2%
38	5,2%	16,8%	7,8%	4,3%	12,2%	6,5%	21,0%	21,0%	5,2%
39	5,3%	16,5%	7,8%	4,1%	12,1%	6,5%	21,2%	21,2%	5,3%
40	5,4%	16,2%	7,9%	3,8%	12,1%	6,5%	21,3%	21,3%	5,4%
41	5,5%	15,9%	7,9%	3,6%	12,1%	6,6%	21,5%	21,5%	5,5%
42	5,5%	15,6%	8,0%	3,3%	12,0%	6,6%	21,7%	21,7%	5,5%
43	5,6%	15,3%	8,0%	3,1%	12,0%	6,6%	21,9%	21,9%	5,6%
44	5,7%	15,0%	8,1%	2,8%	12,0%	6,6%	22,1%	22,1%	5,7%
45	5,7%	14,7%	8,1%	2,6%	12,0%	6,6%	22,2%	22,2%	5,7%
46	5,8%	14,4%	8,2%	2,3%	11,9%	6,6%	22,4%	22,4%	5,8%
47	5,8%	14,2%	8,2%	2,1%	11,9%	6,7%	22,6%	22,6%	5,8%
48	5,9%	13,9%	8,3%	1,9%	11,9%	6,7%	22,8%	22,8%	5,9%

\* Licząc od początku przyjętego horyzontu czasowego.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Analogicznie, jak w scenariuszu istniejącym, uzyskane miesięczne wartości z dłuższego okresu ograniczono do początku horyzontu czasowego, tj. od 1 lipca 2023.

Zgodnie z założeniami scenariusza istniejącego, łączne udziały inhibitorów JAK szacowano w wariancie minimalnym (jak w programie leczenia ŁZS), maksymalnym (jak w programie leczenia RZS) oraz podstawowym (średnia z oszacowań dla wariantu minimalnego i maksymalnego). W poniższej tabeli przedstawiono udziały TOF i UPA (na koniec każdego roku) w wymienionych trzech wariantach, w scenariuszu nowym.

Tabela 16. Udziały inhibitorów JAK w wariancie podstawowym i wariantach skrajnych – scenariusz nowy.

Wariant		2023	2024	2025	2026
Podstawowy	TOF	2,0%	4,2%	5,1%	5,9%
	UPA	4,1%	4,2%	5,1%	5,9%
Minimalny	TOF	1,1%	2,3%	2,8%	3,3%
	UPA	2,3%	2,3%	2,8%	3,3%
Maksymalny	TOF	2,9%	6,0%	7,4%	8,5%
	UPA	5,9%	6,0%	7,4%	8,5%

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono 2 warianty, w których przyjęto udziały tofacytynibu na poziomie odpowiadającym wariantowi podstawowemu, ale założono, że albo przejmuje on wyłącznie starsze leki biologiczne (tylko ADA, ETA, INF), albo z kolei wyłącznie nowe leki (UPA oraz CER, GOL, IKS, SEK). W tych wariantach nie obowiązuje więc założenie o łącznym zapotrzebowaniu na inhibitory JAK. Dokładne wartości miesięcznych udziałów TOF w wariantach dodatkowych przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.3).

## 4 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty lekowe terapii TOF oraz ADA, CER, ETA, GOL, INF, SEK, IKS i UPA,
- Koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego,
- Koszty podania/wydania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia towarzyszącego (metotreksat, sulfasalazyna, prednizon),
- Koszty leczenia działań niepożądanych.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentów, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie wpływu na budżet perspektywą płatnika publicznego. Dla uproszczenia, podobnie jak w analizie ekonomicznej, pominięto także koszty związane ze stanem chorego wyrażonego wg skali HAQ-DI, które nie powinny mieć charakteru kosztów różniących ze względu na zbliżoną skuteczność porównywanych terapii i krótki horyzont analizy wpływu na budżet. Koszty z każdej uwzględnionej kategorii zostały obliczone przy założeniu planowego leczenia z udziałem poszczególnych leków w okresie 24 miesięcy (dla uproszczenia obliczeń posługiwano się przedziałami tygodniowymi, tj. 24 mies. = 104 tygodnie). Następnie, obliczono średni miesięczny koszt każdej kategorii kosztów dla każdego z rozpatrywanych leków. Ponieważ zastosowane podejście analityczne nie obejmuje śledzenia pacjentów rozpoczynających terapię, a zamiast tego uwzględnia opracowane na podstawie danych NFZ miesięczne liczby pacjentów na poszczególnych terapiach ZZSK (nie jest istotne na jakim etapie leczenia są chorzy w danym momencie: rozpoczynający, kontynuujący, czy kończący terapię), właściwe jest posługiwanie się w obliczeniach właśnie średnim miesięcznym kosztem leczenia, który oddaje zróżnicowanie w zużyciu zasobów między pierwszym i kolejnymi latami terapii.

## 4.1 Koszty leków

### 4.1.1 Koszty jednostkowe

Założenia dotyczące finansowania leku Xeljanz we wskazaniu do leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 2.2. Jeśli chodzi o pozostałe leki refundowane w programie B.36., ich koszty jednostkowe oszacowano na podstawie dwóch źródeł: danych NFZ podawanych w komunikatach DGL dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 26/05/2022) – dla ADA, ETA i INF, a także portalu platformazakupowa.pl, na którym odnaleziono dokumentację przetargową dotyczącą pozostałych leków. W poniższej tabeli zestawiono oszacowane koszty jednostkowe wszystkich ocenianych interwencji (koszty metotreksatu przedstawiono w Rozdziale 4.2 dotyczącym leczenia towarzyszącego).

Tabela 17. Koszty jednostkowe ocenianych terapii.

Lek	Cena jednostkowa [zł/mg]	Źródło
adalimumab	3,8266 zł	Komunikat DGL 26/05/2022
certolizumab pegol	4,3961 zł	platformazakupowa.pl
etanercept	4,0502 zł	Komunikat DGL 26/05/2022

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Lek	Cena jednostkowa [zł/mg]	Źródło
golimumab	58,2252 zł	platformazakupowa.pl
infliksymbab	2,8183 zł	Komunikat DGL 26/05/2022
iksekizumab	29,6874 zł	platformazakupowa.pl
sekukinumab	10,3705 zł	platformazakupowa.pl
upadacytynib	5,0476 zł	Zrównanie kosztu dziennego z BAR
	■ zł	Zrównanie kosztu dziennego z TOF

W przypadku oszacowania kosztu upadacytynibu nie były dostępne ceny przetargowe ani inne dane pozwalające na wiarygodne ustalenie jego rzeczywistej ceny jednostkowej. Z tego względu przyjęto założenie, że jego dzienny koszt będzie na poziomie dziennego kosztu TOF (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka), a także w dodatkowym wariantcie, na poziomie innego inhibitora kinazy Janusowej – stosowanego w leczeniu RZS barycetynybu (BAR).

#### 4.1.2 Zużycie leków

Zgodnie z obowiązującymi zapisami programu B.36., wszystkie objęte nim leki należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją leku w tym programie Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR / ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii. Biorąc pod uwagę także fakt, iż większość z rozważanych leków dostępna jest w postaci umożliwiającej podanie jednorazowo stałej dawki, wydaje się, że w przypadku konieczności redukcji dawkowania, można to osiągnąć raczej poprzez odroczenie kolejnej dawki, niż przez podanie mniejszej jego ilości. Z drugiej strony, ponieważ przeprowadzone oszacowanie populacyjne prowadzi do uzyskania liczb chorych aktywnie leczonych w danym przedziale czasowym (miesięcznym), pacjenci, którzy znajdują się w fazie odroczonego leczenia, nie są ujęci w tym oszacowaniu. Zatem oszacowanie zużycia leku może pomijać kwestie *adherence* i dlatego zostało oparte na dawkowaniu planowym. Jest to podejście konserwatywne, gdyż skutkuje prawdopodobnie zawyżeniem zużycia głównie tofacytynibu, który stosowany jest codziennie i pominięcie dawki jest dość prawdopodobne.

W poniższej tabeli zestawiono możliwe schematy dawkowania tofacytynibu oraz pozostałych leków stosowanych w terapii pacjentów z ZZSK. Zgodnie z proponowanymi zapisami wnioskowanego programu lekowego, tofacytynib będzie stosowany jedynie w schemacie 2 razy 5 mg na dzień doustnie. Stosowanie tego schematu założono w wariantcie podstawowym.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Tabela 18. Schematy podawania uwzględnionych leków.

Nazwa schematu	Dawkowanie
Tofacytynib	2 razy 5 mg p.o./dzień
Adalimumab	40 mg s.c. co 2 tygodnie
Certolizumab Q2W	200 mg s.c. co 2 tygodnie
Certolizumab Q4W	200 mg s.c. co 2 tygodnie → 400 mg s.c. co 4 tygodnie (po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi)
Etanercept	50 mg s.c. raz w tygodniu
Golimumab 50	50 mg s.c./miesiąc
Golimumab 100	50 mg s.c./miesiąc → 100 mg s.c./miesiąc (od 4 podania, masa ciała > 100 kg i brak odpowiedzi)
Infliksymab	5 mg/kg m.c. i.v. w tygodniach 0, 2 i 6 → 5 mg/kg m.c. i.v. co 6-8 tygodni
Iksekizumab	2 razy 80 mg s.c. w tygodniu 0 → 80 mg s.c. co 4 tygodnie
Sekukinumab 150	150 mg s.c. w tygodniach 0, 1, 2, 3 i 4 → 150 mg s.c./miesiąc
Sekukinumab 300	150 mg s.c. w tygodniach 0, 1, 2, 3 i 4 → 300 mg s.c./miesiąc lub 2 razy 150 mg s.c./miesiąc
Upadacytynib	15 mg p.o./dzień

Na potrzeby obliczenia zużycia infliksymabu przyjęto średnią ważoną masę ciała obliczoną na podstawie badania rejestracyjnego TOF (*Deodhar 2021*), wynoszącą 78,9 kg.

Poniżej przedstawiono oszacowanie zużycia poszczególnych leków w rozpatrywanych schematach stosowania.

Tabela 19. Zużycie leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni).

Nazwa schematu	Liczba podań	Łączna dawka
Tofacytynib	728 (104 tyg. x 7 dni)	7 280 mg
Adalimumab	53	2 120 mg
Certolizumab Q2W	53	10 600 mg
Certolizumab Q4W	30	10 600 mg
Etanercept	105	5 250 mg
Golimumab 50	24	1 200 mg
Golimumab 100	24	2 250 mg
Infliksymab	17	6 707 mg
Iksekizumab	27	2 240 mg
Sekukinumab 300	27	4 050 mg
Upadacytynib	728 (104 tyg. x 7 dni)	10 920 mg

W kolejnej tabeli zawarto obliczenie kosztów lekowych w okresie 24 miesięcy.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Tabela 20. Łączny koszt leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni).

Nazwa schematu	Łączna dawka	Koszt jednostkowy	Łączny koszt terapii
Tofacytynib	7 280 mg	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł
Adalimumab	2 120 mg	3,8266 zł	8 112,36 zł
Certolizumab Q2W	10 600 mg	4,3961 zł	46 599,08 zł
Certolizumab Q4W	10 600 mg		46 599,08 zł
Etanercept	5 250 mg	4,0502 zł	21 263,34 zł
Golimumab 50	1 200 mg	58,2252 zł	69 870,21 zł
Golimumab 100	2 250 mg		131 006,65 zł
Inflixymab	6 707 mg	2,8183 zł	18 900,61 zł
Iksekizumab	2 240mg	29,6874 zł	66 499,88 zł
Sekukinumab 150	4 050 mg	10,3705 zł	42 000,46 zł
Upadacytynib	10 920 mg	█████ zł <sup>1)</sup> 5,0476 zł <sup>2)</sup>	█████ zł 55 120,00 zł

<sup>1)</sup> Zrównanie kosztu dziennego z TOF;

<sup>2)</sup> Zrównanie kosztu dziennego z BAR.

Koszty lekowe ocenianych interwencji są bardzo zróżnicowane, przy czym najniższy koszt 2-letniej terapii zanotowano w przypadku adalimumabu, tj. 8,1 tys. zł.

## 4.2 Koszty podania/wydania leków

Z wyjątkiem infliksymabu podawanego dożylnie oraz tofacytynibu i upadacytynibu podawanych doustnie, wszystkie pozostałe rozpatrywane leki stosowane są w podaniu podskórnym. Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek oraz gdy lek podaje się podskórnie. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj pełnej hospitalizacji. Dodatkowo istnieje świadczenie pozwalające na okresowe rozliczenie kosztów podania/wydania leków, w szczególności gdy leki mogą być stosowane przez pacjentów w domu. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne -

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 43/2022), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków w programie lekowym B.36.

Tabela 21. Świadczenia związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do NFZ 43/2022).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena*
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16 zł
5.08.07.0000026	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48	324,48 zł

\* cena punktu = 1 zł.

Ponieważ wszystkie rozważane leki docelowo stosowane są regularnie i długoterminowo w ramach terapii podtrzymującej odpowiedź, uznano, że najprawdopodobniej koszty podania/wydania w ich przypadku rozliczane będą za pomocą świadczenia okresowego, wycenionego na 324,48 zł raz na 3 miesiące (NFZ 43/2022). Dodatkowo, w tygodniu 0 (*de facto* oznaczającym dzień podania pierwszej dawki) przyjęto, że wszyscy chorzy mają realizowane podanie leku w ośrodku i dlatego uwzględniono jednorazowo koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym, tj. 108,16 zł. Wyjątkiem jest infliksymab, który podawany jest dożylnie i w związku z tym przy każdym podaniu leku wymagana jest hospitalizacja jednodniowa – koszt 486,72 zł.

Tabela 22. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia w okresie 24 miesięcy.

Interwencja	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt podania leków
Infliksymab	17	8 274,24 zł
Pozostałe leki, w tym TOF	1+8	2 704,00 zł

W analizie wrażliwości uwzględniono wariant zakładający rozliczenie każdego planowego podania leków podskórnych jako odrębne świadczenie w ośrodku, z wyjątkiem tofacytynibu (stosowany codziennie), dla którego nie uwzględniono innej możliwości rozliczenia podania, niż co 3 miesiące.

### 4.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ (NFZ 43/2022), w przypadku kwalifikacji do programu leczenia ZZSK można rozliczyć świadczenie w rodzaju „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Tabela 23. Wycena kosztu kwalifikacji do programu leczenia ZZSK (zał. 1 do NFZ 43/2022).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00 zł

W związku z tym, w przypadku każdej z porównywanych terapii naliczono jednorazowo koszt powyższego świadczenia, tj. 338 zł.

Na koszty monitorowania i diagnostyki, zarówno w trakcie leczenia pacjentów z ZZSK w programie B.36. składają się wizyty monitorujące oraz ryczałt za diagnostykę. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego, w pełni zgodnym z zapisami programu B.36. (MZ 21/06/2022), monitorowanie leczenia ZZSK poprzez wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych powinno odbywać się po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) i 6 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej i następnie w przypadku kontynuacji terapii danym lekiem, po każdym kolejnych 6 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc).

W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być rozliczane w ramach świadczenia związanego z podaniem leków (zob. Rozdział 4.2). Jako że wizyty związane z podaniem leków rozliczane są z większą częstotliwością (co 3 miesiące), nie jest konieczne doliczanie dodatkowych wizyt w ramach kosztu monitorowania leczenia w programie.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia tofacytynibem jest analogiczny do zakresu diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia ZZSK w programie B.36 (MZ 21/06/2022). W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie przyjęto na poziomie wyceny aktualnego świadczenia (zał. 2 do NFZ 43/2022): 5.08.08.0000045 „Diagnostyka w programie leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”. Szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia ZZSK (zał.2 do NFZ 43/2022).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny
5.08.08.0000045	Diagnostyka w programie leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	778,75 zł

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych przyjęto, że ryczałt roczny podczas leczenia ZZSK jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjen-

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

tów w programie, co wynika z faktu, że leczenie w programie nie jest z góry limitowane i może przekraczać okres 1 roku. W przeliczeniu na miesiąc koszt ten wynosi 64,90 zł na leczonego pacjenta. Omawiane założenia są wspólne dla wszystkich schematów leczenia porównywanych w modelu.

#### 4.4 Koszty leczenia towarzyszącego

W badaniu *Deodhar 2021* tofacytynib stosowany był u niewielkiego odsetka pacjentów razem z metotreksatem (3,8%), sulfasalazyną (18,0%) i prednizonem (9,8%). Na podstawie charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych przyjęto, że nie ma szczególnych przeciwwskazań do stosowania ich w skojarzeniu z terapią DMARD (głównie jako kontynuacja wcześniejszego leczenia).

Wymienione leki towarzyszące są dostępne dla pacjentów w sprzedaży aptecznej. Koszt jednostkowy metotreksatu oszacowano na podstawie wyceny produktu stanowiącego podstawę limitu w grupie „120.2 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego”, tj. leku Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce o stężeniu 20 mg/ml metotreksatu (GTIN: 05907626701852). Cena detaliczna opakowania (1 amp.-strz. a 0,375 ml) tego leku wynosi 22,27 zł, przy czym dopłata ryczałtowa pacjenta to 3,20 zł. Stąd koszt jednostkowy metotreksatu dla płatnika publicznego obliczono jako  $(22,27 \text{ zł} - 3,20 \text{ zł})/7,5 \text{ mg} = 2,5427 \text{ zł/mg}$ . Średnią dawkę metoteksatu przyjęto na poziomie 12,5 mg/tydzień (na podstawie maksymalnego dawkowania wg charakterystyk refundowanych produktów). Koszt jednostkowy sulfasalazyny oszacowano na podstawie wyceny produktu stanowiącego podstawę limitu w grupie „12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego”, tj. leku Salazopyrin EN Krka, tabletki dojelitowe zawierające 500 mg leku (GTIN: 05909990283323). Cena detaliczna opakowania (100 sztuk) tego leku wynosi 59,14 zł, przy czym dopłata ryczałtowa pacjenta to 3,20 zł (wskazania w chorobach autoimmunizacyjnych). Stąd koszt jednostkowy sulfasalazyny dla płatnika publicznego obliczono jako  $(59,14 \text{ zł} - 3,20 \text{ zł})/50 \text{ g} = 1,1188 \text{ zł/g}$ . Średnią dawkę sulfasalazyny przyjęto na poziomie 1,5 g/d (na podstawie maksymalnego dawkowania wg charakterystyk refundowanych produktów). W przypadku prednizonu, koszt jednostkowy oszacowano na podstawie wyceny produktu stanowiącego podstawę limitu w grupie „82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison”, tj. leku Encorton, tabletki zawierające 5 mg leku (GTIN: 05909990641192). Cena detaliczna opakowania (100 sztuk) tego leku wynosi 29,60, przy czym dopłata ryczałtowa pacjenta to 5,33 zł. Koszt jednostkowy prednizonu dla płatnika publicznego wynosi więc  $(29,60 \text{ zł} - 5,33 \text{ zł})$

/500 mg = 0,04854 zł/g. Średnią dawkę prednizonu przyjęto na poziomie 5 mg/d (na podstawie maksymalnego dawkowania wg charakterystyk refundowanych produktów).

Oszacowany tygodniowy koszt leczenia towarzyszącego w przypadku tofacytynibu wyniósł zaledwie 3,5 zł i jest on zanedbywalny w zestawieniu z kosztem głównej terapii. W tej sytuacji, w przypadku wszystkich komparatorów przyjęto identyczne zużycie i koszt leczenia towarzyszącego, gdyż takie uproszczenie nie ma znaczenia dla wyników końcowych analizy. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant zakładający brak kosztów takiego leczenia.

## 4.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Miesięczne częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) w przebiegu stosowania terapii ZZSK oszacowano na podstawie dostępnych publikacji i dodatkowych założeń. Przyjęto uproszczone podejście, że wycenę ich leczenia oparto o świadczenia z katalogu JGP obejmujące hospitalizację chorego bez rozróżnienia na typ danego zdarzenia niepożądanego.

Tabela 25. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie ([statystyki.nfz.gov.pl](http://statystyki.nfz.gov.pl)).

Kod świadczenia	Nazwa grupy	Wartość punktowa- hospitalizacja
5.51.01.0008103	H87C Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	1 417
5.51.01.0008104	H87D Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	4 015

Zgodnie z portalem Statystyki NFZ, w 2020 roku rozliczono 5 080 hospitalizacji typu H87C oraz 29 869 świadczeń H87D, we wszystkich wskazaniach. Wykorzystując te dane oraz powyższe wyceny obu grup JGP, obliczono ważony koszt hospitalizacji, w ramach której możliwe jest rozliczenie kosztów leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych w przebiegu leczenia ZZSK. Wyniósł on **3 637,37 zł** i wartość tę wykorzystano w dalszych obliczeniach. Szczegóły obliczeń znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przebiegu ocenianych terapii.

Nazwa schematu	liczba SAE na 100 pacjentów-lat	Źródło danych	Częstość SAE/pacj./tydz.	Koszt SAE/pacj./tydz.
Tofacytynib	2,70	jak dla CER Q2W	0,0005192	1,89 zł
Adalimumab	1,40	<i>Sieper 2012</i>	0,0002692	0,98 zł
Certolizumab Q2W	2,70	<i>Sieper 2015</i>	0,0005192	1,89 zł
Certolizumab Q4W	1,10	<i>Sieper 2015</i>	0,0002115	0,77 zł
Etanercept	1,40	jak dla ADA	0,0003654	0,98 zł

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



Nazwa schematu	liczba SAE na 100 pacjentów-lat	Źródło danych	Częstość SAE/pacj./tydz.	Koszt SAE/pacj./tydz.
Golimumab 50	1,30	<i>Deodhar 2015</i>	0,0002500	0,91 zł
Golimumab 100	1,30	<i>Deodhar 2015</i>	0,0002500	0,91 zł
Infliksymab	2,20	<i>Braun 2008</i>	0,0004231	1,54 zł
Iksekizumab	1,90	jak dla SEK	0,0003654	1,33 zł
Sekukinumab 150	1,90	<i>Kivitz 2018</i>	0,0003654	1,33 zł
Sekukinumab 300	1,90	<i>Kivitz 2018</i>	0,0003654	1,33 zł
Upadacytynib	2,70	jak dla TOF	0,0005192	1,89 zł

Dodatkowo ze względu na przyjęty w analizie sposób obliczania pacjentów otrzymujących leczenie, średnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (podobnie jak i pozostałe kategorie kosztów) naliczono w sposób ciągły, w każdym cyklu modelu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant zakładający brak kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

## 4.6 Łączne koszty ocenianych interwencji

Na potrzeby analizy dla każdego leku oszacowano koszt ważony częstością zastosowania uwzględnionych schematów (nie dotyczy TOF, ADA, ETA, INF, IKS, SEK i UPA stosowanych w jednym trybie podawania). Udziały uwzględnionych schematów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Udziały poszczególnych schematów.

Nazwa schematu	Udział	Komentarz
Tofacytynib	100%	Jeden schemat dawkowania
Adalimumab	100%	Jeden schemat dawkowania
Certolizumab Q2W	50%	Brak danych dot. częstości poszczególnych schematów, ale ich koszt jest identyczny i nie ma to wpływu na wyniki analizy
Certolizumab Q4W	50%	
Etanercept	100%	Uwzględniono jeden schemat dawkowania
Golimumab 50	95%	Na podstawie badania <i>Krueger 2020</i>
Golimumab 100	5%	
Infliksymab	100%	Jeden schemat dawkowania
Iksekizumab	100%	Jeden schemat dawkowania
Sekukinumab 150	100%	Uwzględniono jeden schemat dawkowania
Upadacytynib	100%	Jeden schemat dawkowania

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Pomimo możliwości stosowania sekukinumabu w dawce 300 mg nie znaleziono danych na temat częstości stosowania jej w polskiej praktyce klinicznej, przez co w obliczeniach uwzględniono jedynie schemat z dawką 150 mg, co jest podejściem konserwatywnym (niższy koszt komparatora dla TOF).

W przypadku obu schematów stosowania certolizumabu (200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie) nie odnaleziono danych na temat częstości ich stosowania i przyjęto arbitralnie wartości po 50%, jednakże nie ma to znaczenia dla wyników analizy, gdyż koszty związane z ich realizacją są identyczne.

W przypadku golimumabu, część pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg i braku odpowiedzi klinicznej po 3 lub 4 dawkach mogą mieć dawkę leku zwiększoną z 50 mg do 100 mg miesięcznie. W odnalezionym badaniu typu RWE (*Krueger 2020*), oceniano retrospektywnie ponad 700 chorych leczonych golimumabem, przy czym spośród 301 chorych pozostających na terapii po 24 miesiącach leczenia, 286 otrzymywało standardową dawkę 50 mg/miesiąc. Stąd można wnioskować, że dawka 100 mg była wymagana u 5% chorych (15/301) i taką wartość uwzględniono w analizie.

Poniższa tabela zawiera zestawienie wartości średnich dla wszystkich kategorii kosztów, wszystkich analizowanych schematów leczenia w ujęciu miesięcznym.

Tabela 28. Zestawienie miesięcznych kosztów ocenianych terapii ZZSK.

	TOF (z RSS)	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA	Nowe terapie		
udział schematu	100%	100%	50%	50%	100%	95%	5%	100%	100%	100%	-	
kwalifikacja	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	-	
podanie	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	344,76 zł	112,67 zł	112,67 zł	-	
lek	█ zł	338,01 zł	1 941,63 zł	1 941,63 zł	885,97 zł	2 911,26 zł	5 458,61 zł	787,53 zł	2 770,83 zł	1 750,02 zł	█ zł	-
diagnostyka i monitorowanie	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	-
koszty towarzyszące	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	-
działania niepożądane	8,18 zł	4,24 zł	8,18 zł	3,33 zł	4,24 zł	3,94 zł	3,94 zł	6,67 zł	5,76 zł	5,76 zł	8,18 zł	-
łącznie	█ zł	548,99 zł	2 156,54 zł	2 151,69 zł	1 096,95 zł	3 121,93 zł	5 669,28 zł	1 233,02 zł	2 983,32 zł	1 962,51 zł	█ zł	-
<b>Koszty ważone poszczególnych terapii</b>												
kwalifikacja	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł	14,08 zł
podanie	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	344,76 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł	112,67 zł
lek	█ zł	338,01 zł	1 941,63 zł	885,97 zł	3 038,63 zł	787,53 zł	2 770,83 zł	1 750,02 zł	2 296,67 zł <sup>1</sup>	█ zł <sup>2</sup>	2 508,26 zł	
diagnostyka i monitorowanie	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł	64,90 zł
koszty towarzyszące	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł	15,08 zł
działania niepożądane	8,18 zł	4,24 zł	5,76 zł	4,24 zł	3,94 zł	6,67 zł	5,76 zł	5,76 zł	8,18 zł	4,73 zł		
łącznie	█ zł	548,99 zł	2 154,12 zł	1 096,95 zł	3 249,30 zł	1 233,02 zł	2 983,32 zł	1 962,51 zł	2 511,58 zł <sup>1</sup>	█ zł <sup>2</sup>	2 719,72 zł	

<sup>1)</sup> Oszacowanie na podstawie kosztu terapii barycynybu, <sup>2)</sup> Oszacowanie na podstawie kosztu terapii tofacytynybu.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

## 5 Podsumowanie danych wejściowych modelu

### 5.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono poniżej (Tabela 29).

Tabela 29. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
<b>Struktura rynku</b>		
Średnioroczna liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.36. (populacja docelowa)	Rok 1: 6 597 pacjentów Rok 2: 7 257 pacjentów	Oszacowanie własne w oparciu o dane ze strony <i>statystyki.nfz.gov.pl</i>
Udział terapii Xeljanz w liczbie leczonych w scenariuszu nowym	Rok 1: 2,0% Rok 2: 4,2%	Jako średnia z oszacowania minimalnego (na podstawie programu leczenia ŁZS) i maksymalnego (na podstawie programu leczenia RZS) Rozdział 3.5
<b>Parametry kosztowe</b>		
Koszty jednostkowe terapii Xeljanz	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	Dane od Wnioskodawcy
Koszty jednostkowe komparatorów	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 17)	dane NFZ ( <i>DGL 26/05/2022</i> ) oraz wyniki przetargów odnalezionych na portalu <i>platformazakupowa.pl</i>
Koszty podania leków	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 21)	zał. 1 do Zarządzenia prezesa NFZ ( <i>NFZ 43/2022</i> )
Koszt kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym	338,00 zł	zał. 1 do Zarządzenia prezesa NFZ ( <i>NFZ 43/2022</i> )
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	778,75 zł/rok	zał. 2 do Zarządzenia prezesa NFZ ( <i>NFZ 43/2022</i> )
Koszty leczenia towarzyszącego	3,48 zł/tydz.	Oszacowanie własne
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 26)	W oparciu o miesięczne częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz kosztu hospitalizacji H87C i H87D ( <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> )
<b>Metodyka</b>		
Komparatory	Terapie refundowane obecnie w ramach programu leczenia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa	<i>APD Xeljanz 2022</i>
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika	<i>AOTMiT 2016</i> Rozdział 2.3

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Horyzont czasowy	2 lata – okres od 1 lipca 2023 do 31 grudnia 2024	AOTMiT 2016 Rozdział 2.4, str. 16

## 5.2 Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy wpływu na budżet na otrzymane rezultaty w postaci wydatków całkowitych w porównywanych scenariuszach, wydatków inkrementalnych, a także prognozowanej kwoty refundacji leku Xeljanz.

Scenariusze analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
I	Cena jednostkowa Xeljanz +5%	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	Alternatywne warunki finansowania testowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
II	Cena jednostkowa Xeljanz -5%	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	
III	Ceny jednostkowe wszystkich komparatorów -10%	ADA: 3,8266 zł CER: 4,3961 zł ETA: 4,0502 zł GOL: 58,2252 zł INF: 2,8183 zł IKS: 29,6874 zł SEK: 10,3705 zł UPA: █████ zł	ADA: 3,4439 zł CER: 3,9565 zł ETA: 3,6451 zł GOL: 52,4027 zł INF: 2,5364 zł IKS: 26,7187 zł SEK: 9,3334 zł UPA: █████ zł	Wariant obliczeniowy przeprowadzono w celu oceny wpływu hipotetycznego zwiększenia zużycia TOF na skutek podniesienia ceny komparatorów
IV	Ceny jednostkowe ADA/ETA/INF -20%	ADA: 3,8266 zł ETA: 4,0502 zł INF: 2,8183 zł	ADA: 3,0613 zł ETA: 3,2401 zł INF: 2,2546 zł	Uwzględnienie hipotetycznej erozji cenowej starszych leków stosowanych w terapii
V	Koszty podania leków zgodnie ze schematem dawkowania	Patrz: Rozdział 4.2	Bez uwzględnienia świadczenia 5.08.07.0000026	Z materiałów NFZ za rok 2020 wynika, że świadczenie 5.08.07.0000026 nie jest stosowane u wszystkich pacjentów.
VI	Bez uwzględnienia kosztów SAEs	Uwzględnione	Pominięte	Ocena wpływu uwzględnienia kosztów działań niepożądanych na wyniki analizy
VII	Bez uwzględnienia kosztów terapii towarzyszących	Uwzględnione	Pominięte	Ocena wpływu uwzględnienia kosztów równoległego stosowania metotreksatu na wyniki analizy
VIII	Refundacja TOF od stycznia 2023 r.	1 lipca 2023 r.	1 stycznia 2023 r.	Założenie własne

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
IX	Refundacja TOF od stycznia 2024 r.	1 lipca 2023 r.	1 stycznia 2024 r.	
X	TOF zastępuje UPA, CER, GOL, IKS i SEK	TOF zastępuje tylko UPA	Zastępowanie tylko nowych terapii	Uwzględnienie wpływu przejmowania udziałów nowych leków biologicznych przez lek nowy lek o odmiennym mechanizmie działania
XI	TOF zastępuje tylko ADA, ETA oraz INF	TOF zastępuje tylko UPA	Zastępowanie tylko starszych terapii	Uwzględnienie wpływu przejmowania udziałów starszych terapii przez nowo wprowadzony lek
XII	Liczebność populacji w B.36.	Na podstawie danych ZKSLB	Na podstawie portalu Statystyki NFZ	Uwzględnienie alternatywnego źródła danych płatnika

Oprócz wymienionych w tabeli powyżej scenariuszy, odrębnie w ramach wariantu maksymalnego oraz minimalnego przetestowano wpływ na wyniki analizy alternatywnych udziałów rynkowych w pierwszych dwóch latach refundacji terapii tofacytynibem.

## 6 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie dostępnych danych NFZ publikowanych na portalu *statystyki.nfz.gov.pl*. Dodatkowo, do publikowanych kosztów lekowych doliczono procentową wartość kosztów innych świadczeń, których udział przyjęto zgodnie z obliczeniami dla scenariusza istniejącego, wykonanymi w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet (patrz: Rozdział: 7.1.1).

Tabela 31. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria kosztów	Wydatki płatnika w 2020 r.
LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE AKTYWNEJ POSTACI ZESZTYWNIĄJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK)	44 657 543 zł
Udział pozostałych kosztów z wiązanych z leczeniem pacjentów w programie B.36. – w horyzoncie czasowym analizy: 15,17%	7 985 117 zł
<b>Całkowite koszty</b>	<b>52 642 660 zł</b>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie nowych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w 2020 roku oszacowano na kwotę około **52,6 mln zł**. W związku z brakiem refundacji Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu, wydatki na ich refundację wynoszą **0 zł**.

## 7 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, a także teoretyczne wyniki nieuwzględniające zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

### 7.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

#### 7.1.1 Wariant podstawowy (z RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy z RSS.

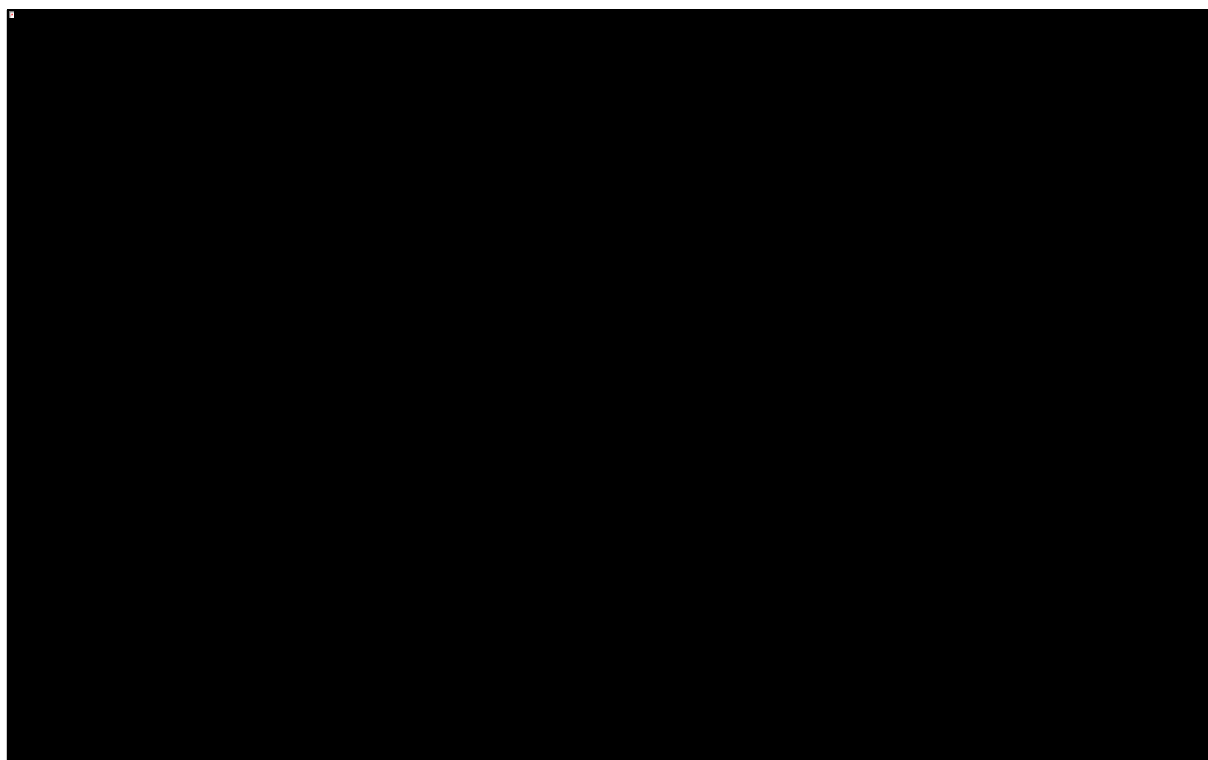
Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
<b>Rok 1</b>				
<b>Razem</b>	████████	████████	█	████
Koszty leków	████████	████████	█	████
<i>w tym: TOF</i>	██████	█	██████	█
Koszty podania leków	10 024 348	10 024 348	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 137 199	5 137 199	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 711 832	2 711 832	0	0,00%
<b>Rok 2</b>				
<b>Razem</b>	████████	████████	█	████
Koszty leków	████████	████████	█	████
<i>w tym: TOF</i>	██████	█	██████	█
Koszty podania leków	11 063 841	11 063 841	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 651 310	5 651 310	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 999 136	2 999 136	0	0,00%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Xeljanz, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa w ramach wnioskowanego programu lekowego, [REDACTED]. Jest to spowodowane zastępowaniem przez TOFA wyłącznie UPA, którego koszt jest identyczny jak koszt TOF. Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z RSS.



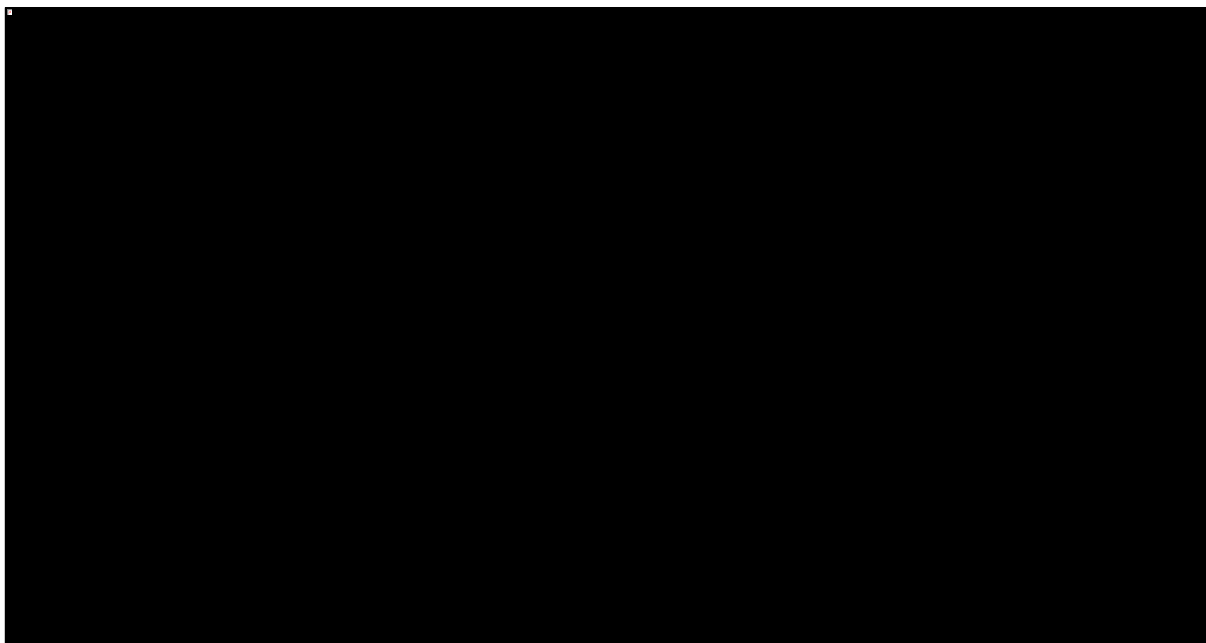
Wykres poniżej przedstawia prognozowane w scenariuszu nowym wydatki na produkt Xeljanz oraz odpowiadające im liczby zrefundowanych opakowań produktu Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu.

Xeljanz (tofacytytib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



Wykres 13. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant podstawowy.



Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xeljanz w scenariuszu nowym wynosi kolejno [czarna] zł i [czarna] zł w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Dodatkowo, obliczenia w wariantcie podstawowym powtórzono, zakładając koszt terapii UPA na poziomie kosztu barycetynybu stosowanego w programie leczenia RZS.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy (koszt UPA=BAR) z RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
<b>Rok 1</b>				
<b>Razem</b>	[czarna]	[czarna]	[czarna]	[czarna]
Koszty leków	[czarna]	[czarna]	[czarna]	[czarna]
<i>w tym: TOF</i>	[czarna]	[czarna]	[czarna]	[czarna]
Koszty podania leków	10 024 348	10 024 348	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 137 199	5 137 199	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 711 832	2 711 832	0	0,00%
<b>Rok 2</b>				
<b>Razem</b>	[czarna]	[czarna]	[czarna]	[czarna]
Koszty leków	[czarna]	[czarna]	[czarna]	[czarna]
<i>w tym: TOF</i>	[czarna]	[czarna]	[czarna]	[czarna]
Koszty podania leków	11 063 841	11 063 841	0	0,00%

Xeljanz (tofacetynyb)

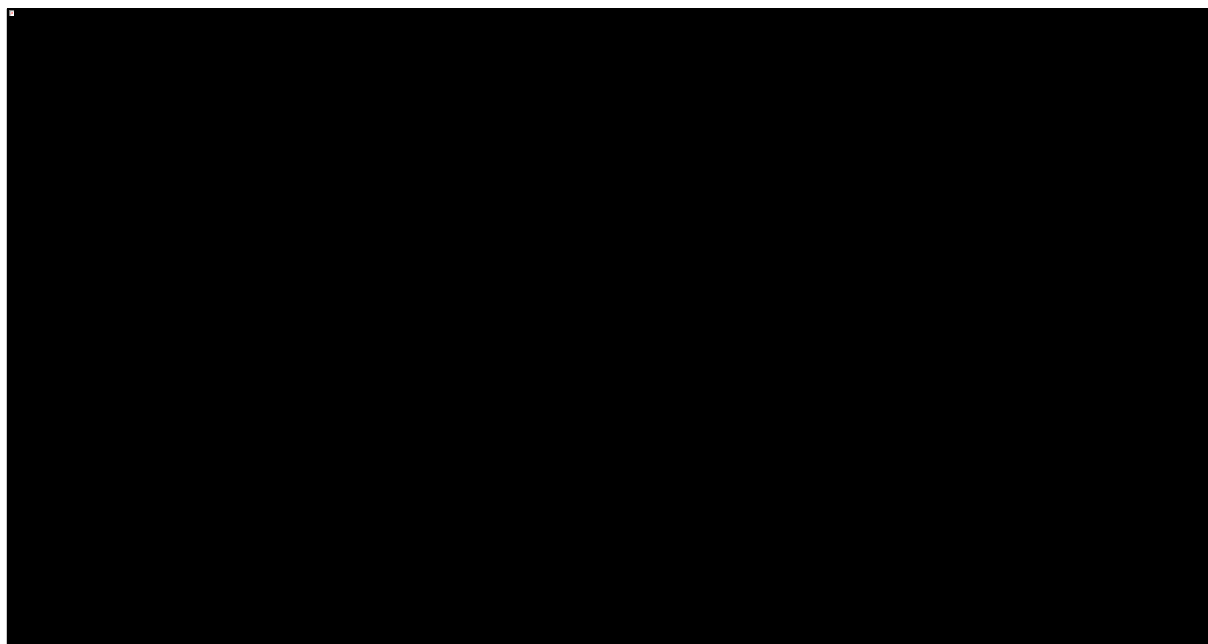
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 651 310	5 651 310	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 999 136	2 999 136	0	0,00%

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Xeljanz, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego ██████████ zł w Roku 1 i ██████████ zł w Roku 2, w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka. Wynika to z faktu zastępowania przez TOF wyłącznie droższego UPA.

W pierwszym roku analizy prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Xeljanz wynosi ██████████, a w roku drugim – ██████████ opakowań.

Wykres 14. Liczby rocznych pacjento-terapii – wariant podstawowy z RSS.



Powyższemu zużyciu odpowiada ██████████ pełnych pacjento-lat leczenia w pierwszym oraz ██████████ pacjento-lat w drugim roku refundacji tofacytynibu.

### 7.1.2 Wariant minimalny (z RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki minimalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny z RSS.

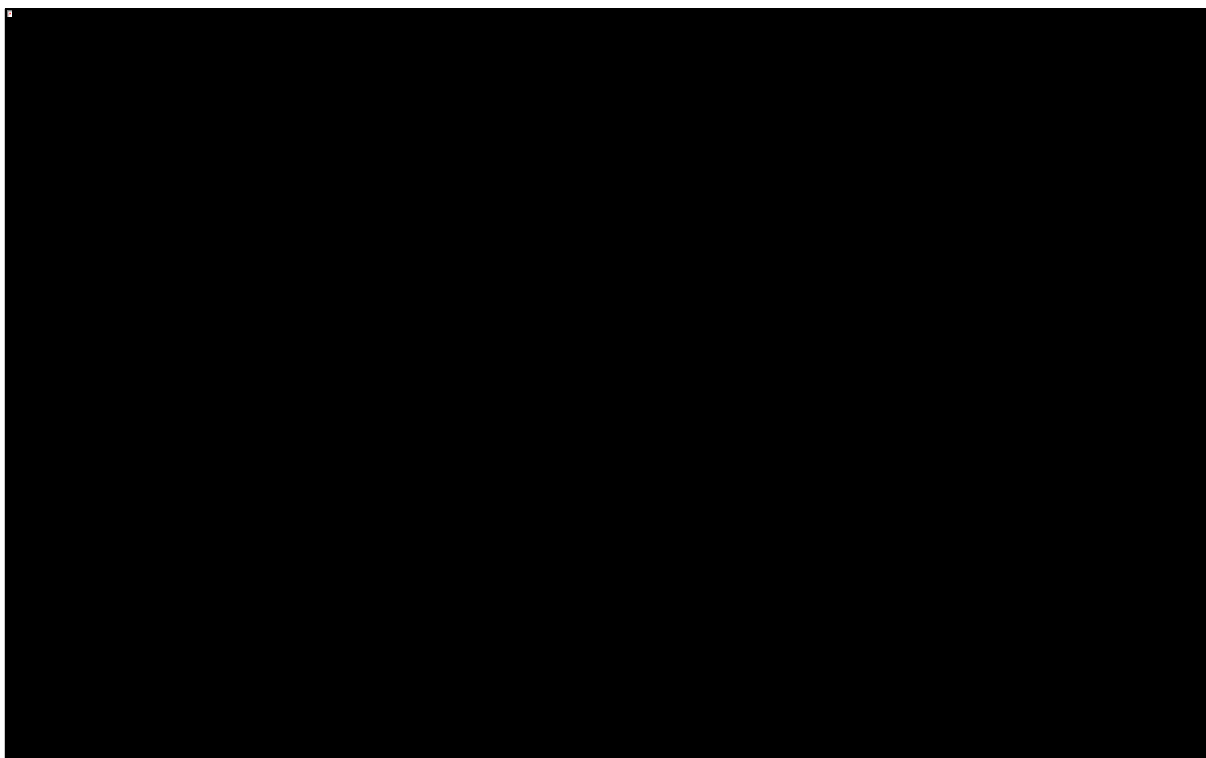
Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
<b>Rok 1</b>				
<b>Razem</b>				
Koszty leków				
<i>w tym: TOF</i>				
Koszty podania leków	10 049 733	10 049 733	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 137 199	5 137 199	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 706 234	2 706 234	0	0,00%
<b>Rok 2</b>				
<b>Razem</b>				
Koszty leków				
<i>w tym: TOF</i>				
Koszty podania leków	11 108 133	11 108 133	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 651 310	5 651 310	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 990 194	2 990 194	0	0,00%

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Xeljanz, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego, [REDAKTOWANE]. Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

**Xeljanz (tofacytynib)**

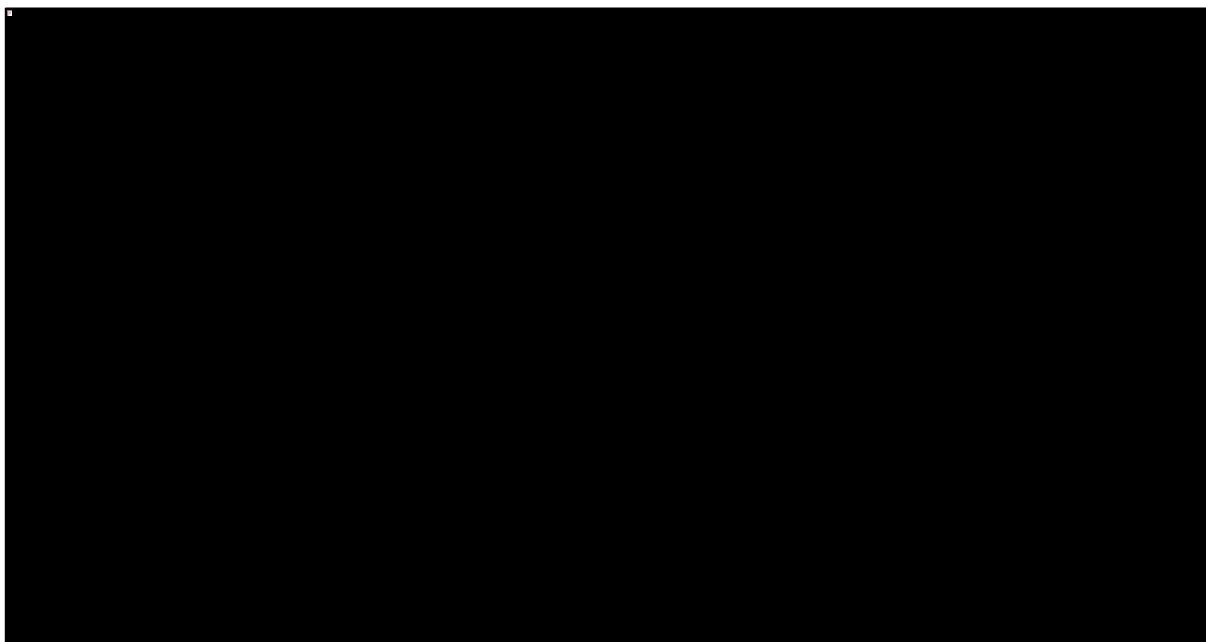
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z RSS.



Wykres poniżej przedstawia prognozowane w scenariuszu nowym wydatki na produkt Xeljanz oraz odpowiadające im liczby zrefundowanych opakowań produktu Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu.

Wykres 16. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant minimalny z RSS.

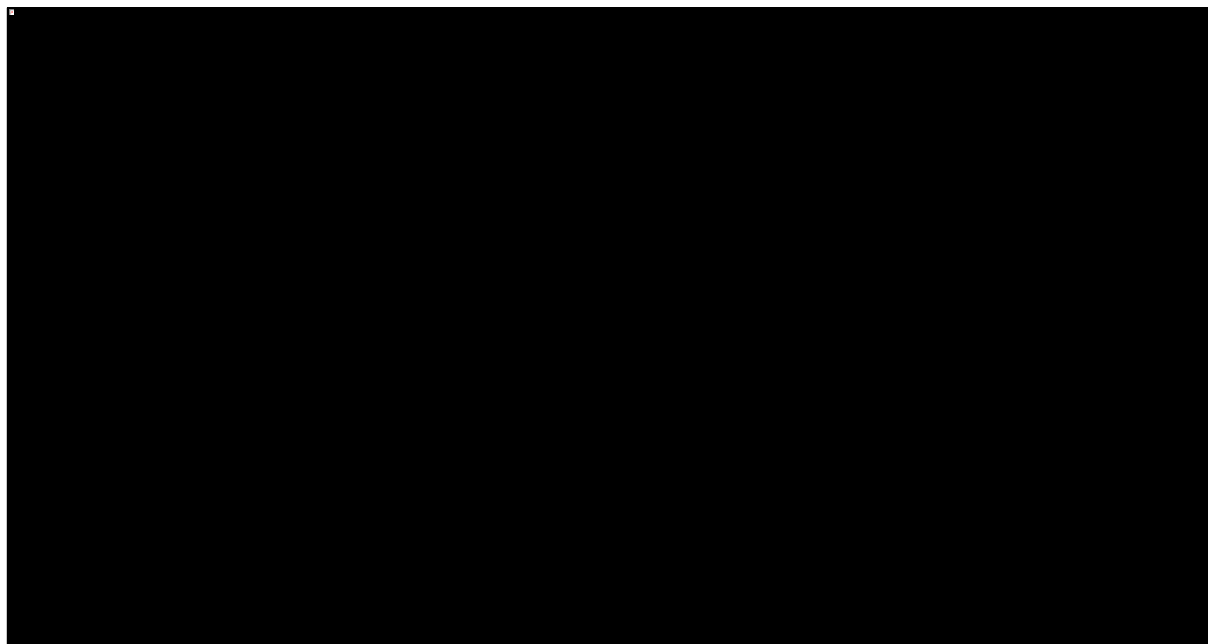


Xeljanz (tofacytytib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xeljanz w scenariuszu nowym wynosi kolejno █████ zł i █████ zł w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka. W pierwszym roku analizy prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Xeljanz wynosi █████, a w roku drugim – █████ opakowań.

Wykres 17. Liczby rocznych pacjento-terapii – wariant minimalny z RSS.



Powyższemu zużyciu odpowiada █████ pełnych pacjento-lat leczenia w pierwszym oraz █████ pacjento-lata w drugim roku refundacji TOF.

### 7.1.3 Wariant maksymalny (z RSS)

W tym rozdziale przedstawiono wyniki maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny z RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
<b>Rok 1</b>				
<b>Razem</b>	█████	█████	█	█████
Koszty leków	█████	█████	█	█████
<i>w tym: TOF</i>	█████	█	█████	█
Koszty podania leków	9 998 963	9 998 963	0	0,00%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 137 199	5 137 199	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 717 429	2 717 429	0	0,00%
<b>Rok 2</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	█	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	█	██████████
<i>w tym: TOF</i>	██████████	█	██████████	█
Koszty podania leków	11 019 550	11 019 550	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 651 310	5 651 310	0	0,00%
Pozostałe koszty	3 008 077	3 008 077	0	0,00%

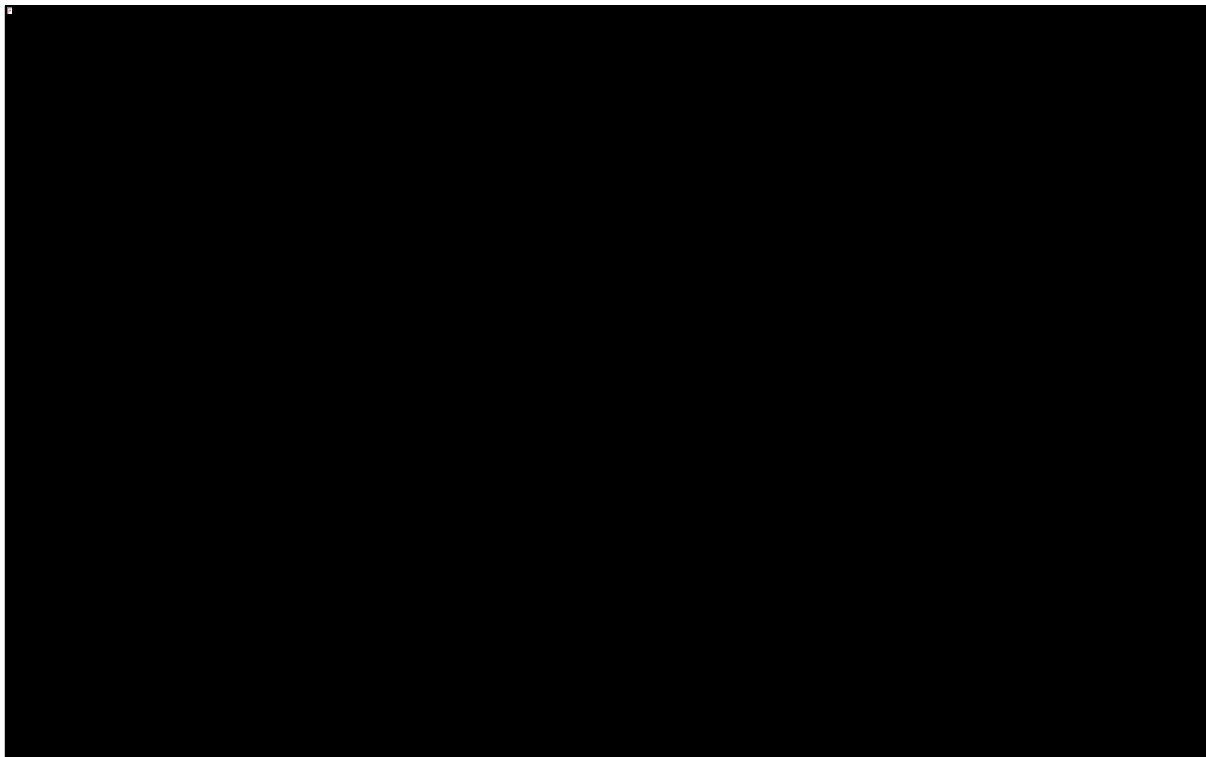
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Xeljanz, prognozowane ██████████ ██████████ ponoszone na leczenie chorych na ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego, w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka, w Roku 1 i Roku 2 ██████████ ██████████.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Xeljanz (tofacytynib)

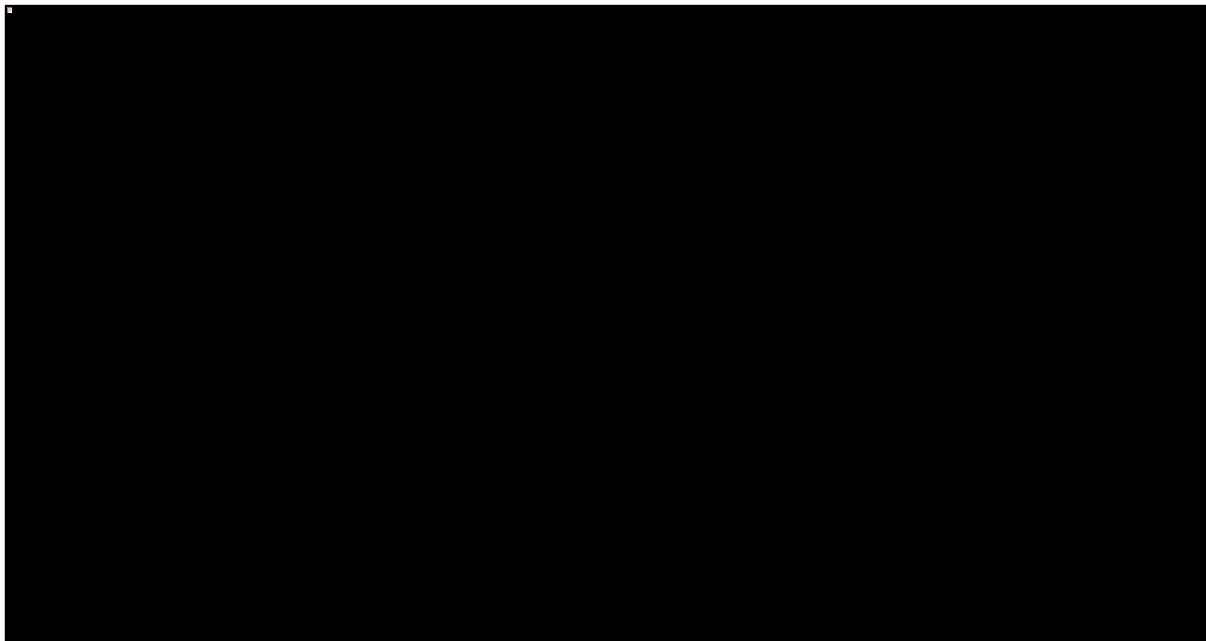
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny z RSS.



Wykres poniżej przedstawia prognozowane w scenariuszu nowym wydatki na produkt Xeljanz oraz odpowiadające im liczby zrefundowanych opakowań produktu Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu.

Wykres 19. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant maksymalny z RSS.

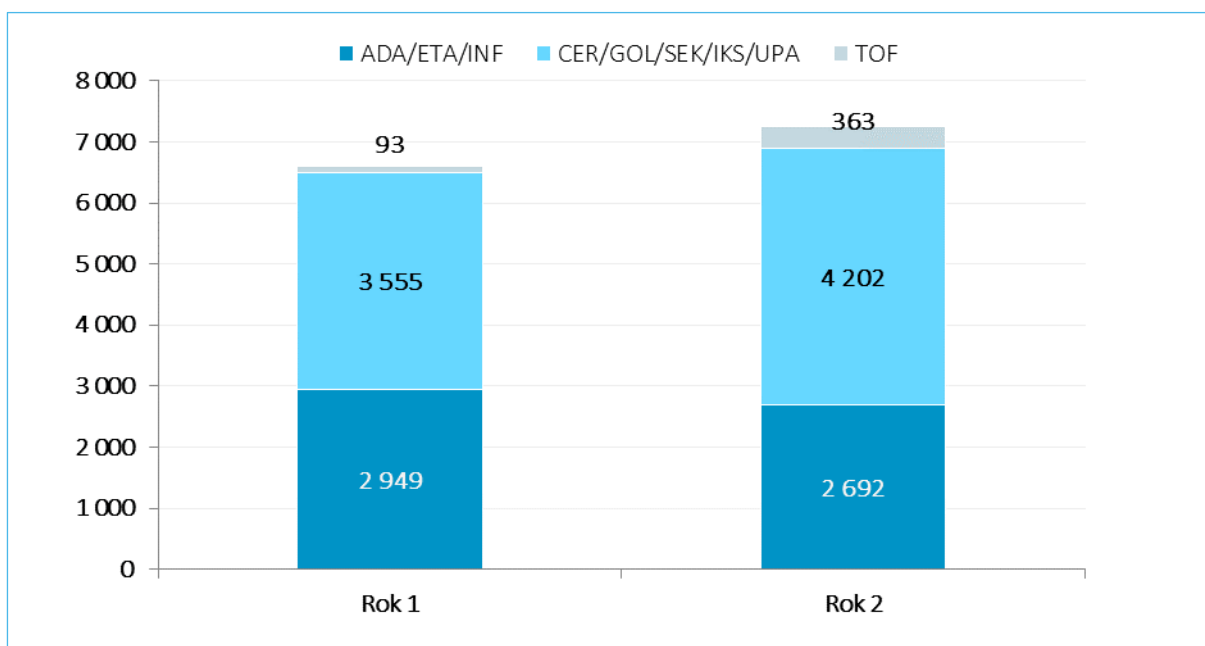


**Xeljanz (tofacytytib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xeljanz w scenariuszu nowym wynosi kolejno █████ zł i █████ zł w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka. W pierwszym roku analizy prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Xeljanz wynosi █████, a w roku drugim – █████ opakowań.

Wykres 20. Liczby rocznych pacjento-terapii – wariant maksymalny z RSS.



Oszacowanemu zużyciu odpowiada █████ pełnych pacjento-lata leczenia w pierwszym oraz █████ pacjento-lata w drugim roku refundacji tofacytynibu.

## 7.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

### 7.2.1 Wariant podstawowy (bez RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy bez RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
<b>Rok 1</b>				
Razem	█████	█████	█████	█████
Koszty leków	█████	█████	█████	█████

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



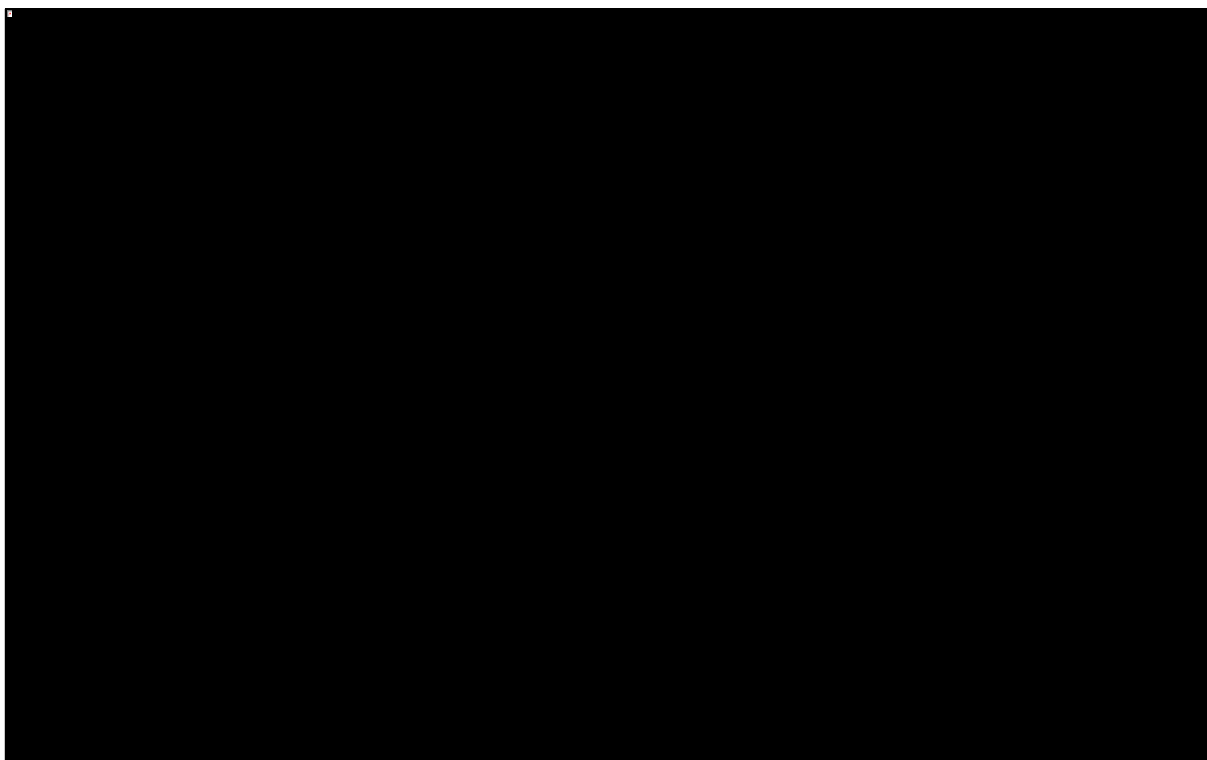
Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
<i>w tym: TOF</i>	█	█	█	█
Koszty podania leków	10 024 348	10 024 348	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 137 199	5 137 199	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 711 832	2 711 832	0	0,00%
<b>Rok 2</b>				
<b>Razem</b>	█	█	█	█
Koszty leków	█	█	█	█
<i>w tym: TOF</i>	█	█	█	█
Koszty podania leków	11 063 841	11 063 841	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 651 310	5 651 310	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 999 136	2 999 136	0	0,00%

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Xeljanz, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa w ramach wnioskowanego programu lekowego █ zł w Roku 1 i █ zł w Roku 2, w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Xeljanz (tofacytynib)

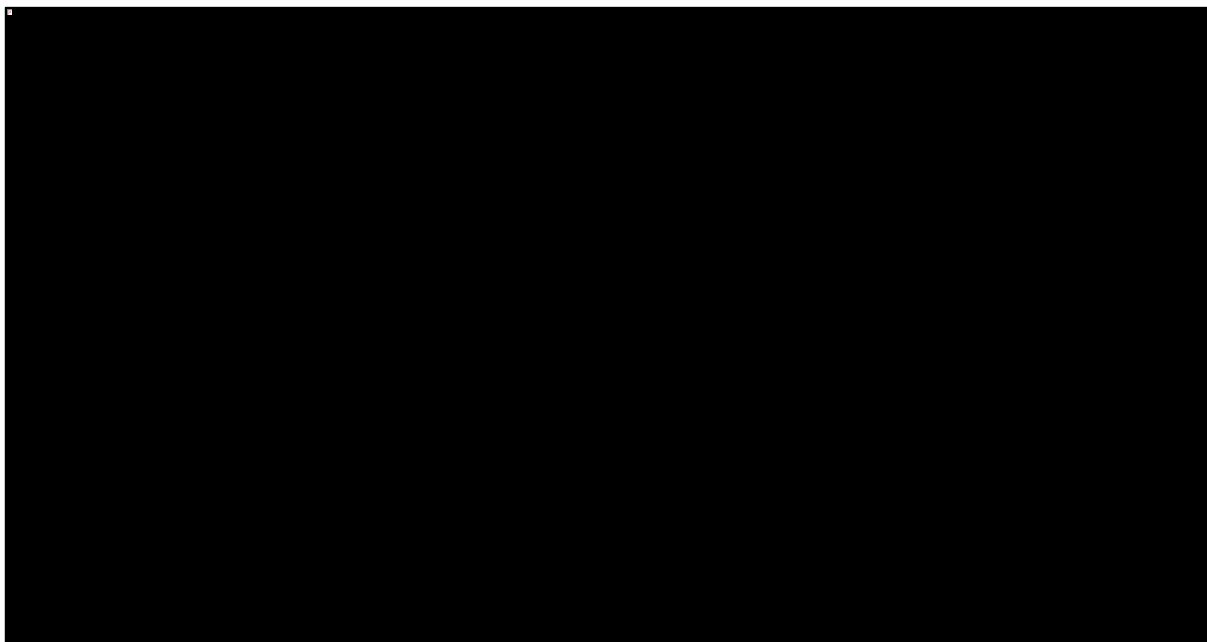
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez RSS.



Wykres poniżej przedstawia prognozowane w scenariuszu nowym wydatki na produkt Xeljanz oraz odpowiadające im liczby zrefundowanych opakowań produktu Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu.

Wykres 22. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant podstawowy bez RSS.



**Xeljanz (tofacytytib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xeljanz w scenariuszu nowym wynosi kolejno █████ zł i █████ zł w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Dodatkowo, obliczenia w wariacie podstawowym powtórzono, zakładając koszt terapii UPA na poziomie kosztu barycynyb stosowanego w programie leczenia RZS.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy (koszt UPA=BAR) z RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
<b>Rok 1</b>				
<b>Razem</b>	█████	█████	█████	█████
Koszty leków	█████	█████	█████	█████
<i>w tym: TOF</i>	█████	█	█████	█
Koszty podania leków	10 024 348	10 024 348	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 137 199	5 137 199	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 711 832	2 711 832	0	0,00%
<b>Rok 2</b>				
<b>Razem</b>	█████	█████	█████	█████
Koszty leków	█████	█████	█████	█████
<i>w tym: TOF</i>	█████	█	█████	█
Koszty podania leków	11 063 841	11 063 841	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 651 310	5 651 310	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 999 136	2 999 136	0	0,00%

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Xeljanz, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego █████ zł w Roku 1 i █████ zł w Roku 2, w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

### 7.2.2 Wariant minimalny (bez RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki minimalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Xeljanz (tofacynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny bez RSS.

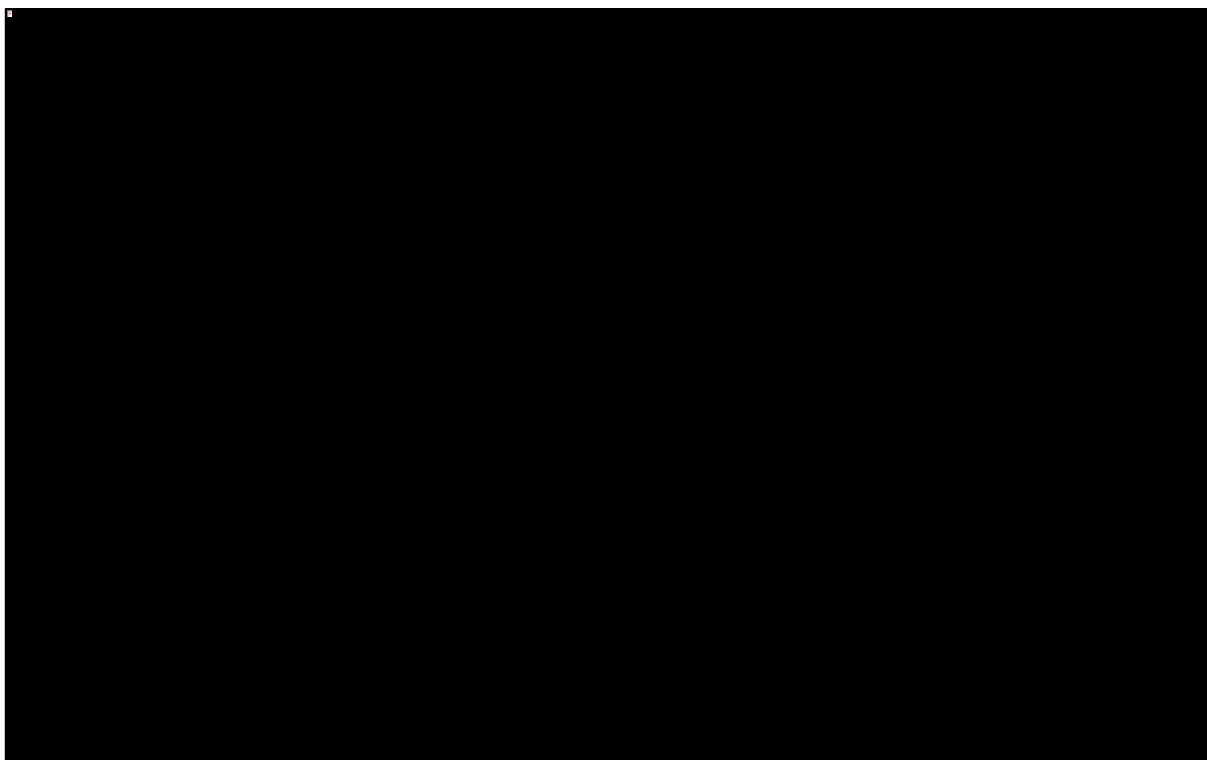
Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
<b>Rok 1</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>w tym: TOF</i>	██████████	█	██████████	█
Koszty podania leków	10 049 733	10 049 733	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 137 199	5 137 199	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 706 234	2 706 234	0	0,00%
<b>Rok 2</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>w tym: TOF</i>	██████████	█	██████████	█
Koszty podania leków	11 108 133	11 108 133	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 651 310	5 651 310	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 990 194	2 990 194	0	0,00%

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Xeljanz, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego ██████████ zł w Roku 1 i ██████████ zł w Roku 2, w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Xeljanz (tofacytynib)

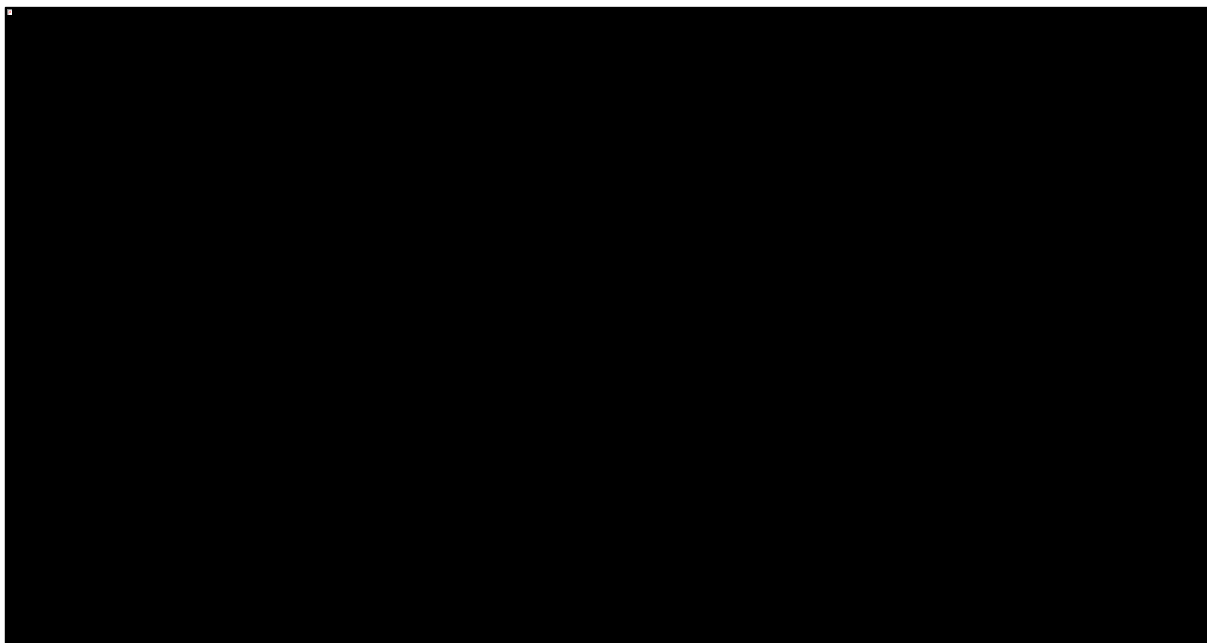
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 23. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez RSS.



Wykres poniżej przedstawia prognozowane w scenariuszu nowym wydatki na produkt Xeljanz oraz odpowiadające im liczby zrefundowanych opakowań produktu Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu.

Wykres 24. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant minimalny bez RSS.



**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xeljanz w scenariuszu nowym wynosi kolejno █████ zł i █████ zł w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

### 7.2.3 Wariant maksymalny (bez RSS)

W tym rozdziale przedstawiono wyniki maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny bez RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]	Wzrost wydatków
<b>Rok 1</b>				
<b>Razem</b>	█████	█████	█████	█████
Koszty leków	█████	█████	█████	█████
<i>w tym: TOF</i>	█████	█	█████	█
Koszty podania leków	9 998 963	9 998 963	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 137 199	5 137 199	0	0,00%
Pozostałe koszty	2 717 429	2 717 429	0	0,00%
<b>Rok 2</b>				
<b>Razem</b>	█████	█████	█████	█████
Koszty leków	█████	█████	█████	█████
<i>w tym: TOF</i>	█████	█	█████	█
Koszty podania leków	11 019 550	11 019 550	0	0,00%
Koszty monitorowania i diagnostyki	5 651 310	5 651 310	0	0,00%
Pozostałe koszty	3 008 077	3 008 077	0	0,00%

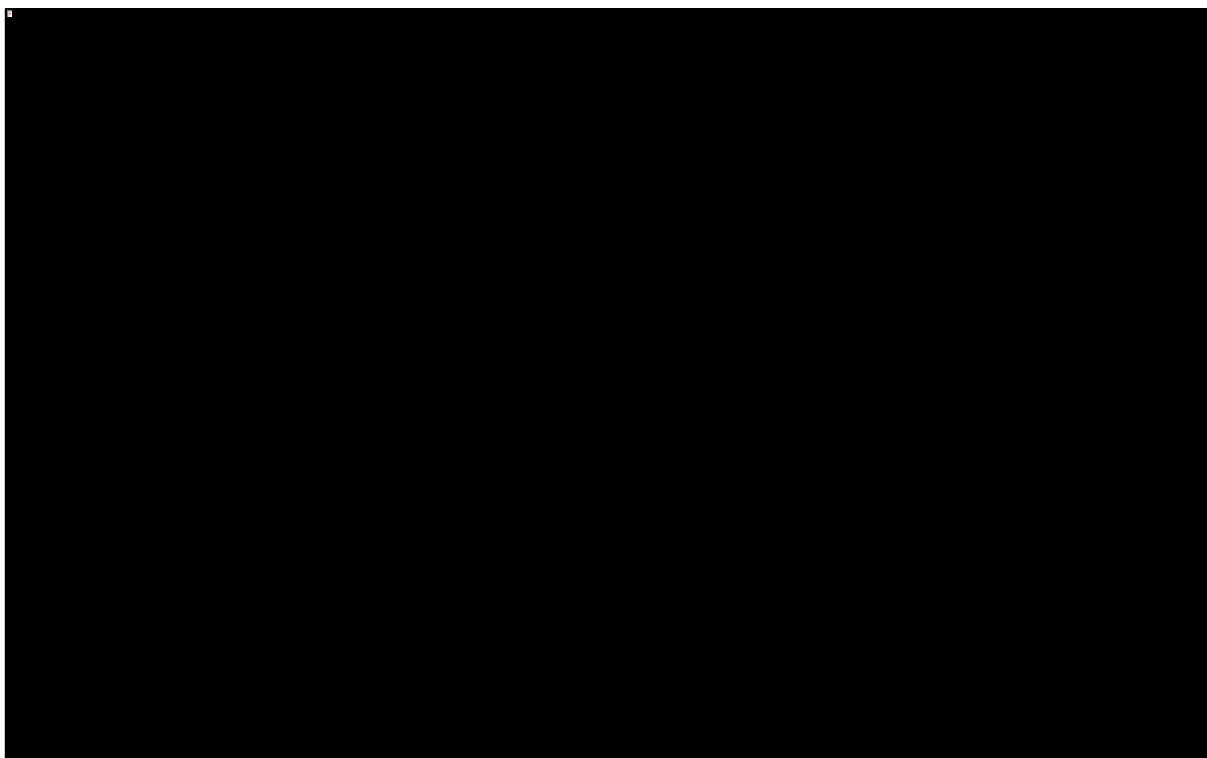
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Xeljanz, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego █████ zł w Roku 1 i █████ zł w Roku 2, w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Xeljanz (tofacytynib)

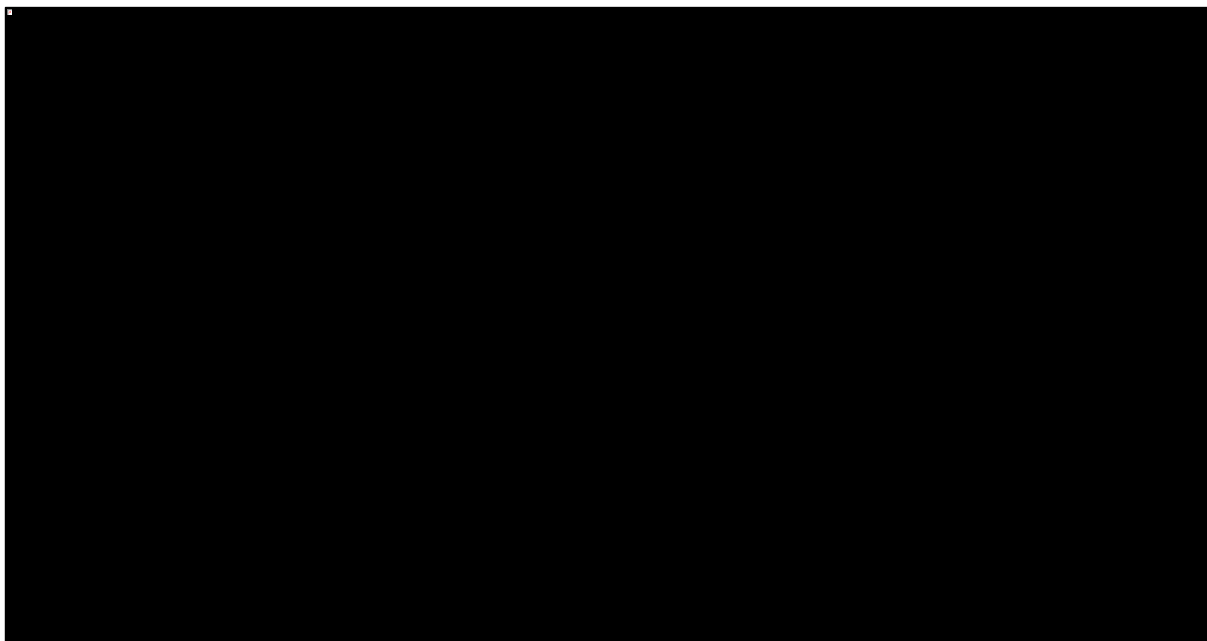
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny bez RSS.



Wykres poniżej przedstawia prognozowane w scenariuszu nowym wydatki na produkt Xeljanz oraz odpowiadające im liczby zrefundowanych opakowań produktu Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu.

Wykres 26. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant maksymalny bez RSS.



**Xeljanz (tofacytytib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xeljanz w scenariuszu nowym wynosi kolejno █████ zł i █████ zł w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

### 7.3 Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 12 wariantów, w których zmieniono wartość jednego z parametrów analizy wpływu na budżet, celem sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy wrażliwości.

Udziały rynkowe, czyli parametr o szczególnym znaczeniu ze względu na jego wpływ, a także niepewność oszacowania został przetestowany odrębnie w ramach wariantów minimalnego oraz maksymalnego analizy, jednakże przetestowano zastępowanie przez TOF tylko wybranych terapii. Pozostałymi testowanymi parametrami były założona liczebność populacji docelowej, czy zakres ocenianych kategorii kosztowych. Pełna lista badanych wariantów analizy wrażliwości została przedstawiona w Rozdziale 5.2.

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, odrębnie dla wariantu z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Rok 1				Rok 2			
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Refundacja Xeljanz	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Refundacja Xeljanz
Podst.	█████	137 167 873	█	█████	█████	163 185 638	█	█████
I	█████	137 167 873	█████	█████	█████	163 185 638	█████	█████
II	█████	137 167 873	█████	█████	█████	163 185 638	█████	█████
III	█████	125 238 423	█████	█████	█████	148 838 503	█████	█████
IV	█████	133 173 789	█	█████	█████	159 533 169	█	█████
V	█████	143 855 112	█	█████	█████	169 132 802	█	█████
VI	█████	136 764 888	█	█████	█████	162 726 410	█	█████
VII	█████	135 973 872	█	█████	█████	161 872 146	█	█████
VIII	█████	124 952 079	█	█████	█████	149 636 903	█	█████
IX	█████	149 636 903	█	█████	█████	176 953 308	█	█████
X	█████	137 167 873	█████	█████	█████	163 185 638	█████	█████
XI	█████	137 167 873	█████	█████	█████	163 185 638	█████	█████
XII	█████	95 871 461	█	█████	█████	108 878 342	█	█████

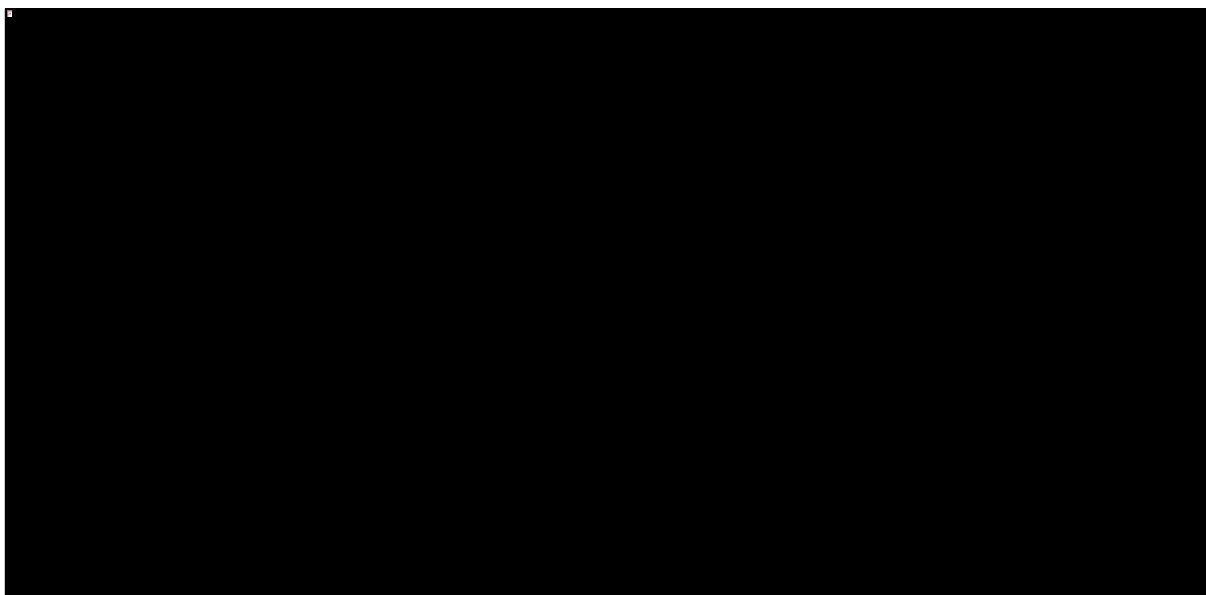
Wyniki inkrementalne uzyskiwane w kolejnych wariantach podsumowano na poniższym wykresie.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



Wykres 27. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.



Obniżenie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego zanotowano w wariancie II (obniżenie ceny leku Xeljanz) oraz w wariancie X, w którym TOF zastępował wyłącznie nowe terapie (UPA oraz CER, GOL, IKS i SEK). Z kolei istotny wzrost kosztów inkrementalnych w porównaniu z wariantem podstawowym zaobserwowano w wariancie I (wzrost ceny leku Xeljanz), wariancie III (obniżenie kosztu komparatorów) oraz w wariancie XI, w którym TOF zastępuje tylko starsze terapie (ADA, ETA, INF).

**Xeljanz (tofacytytib)**

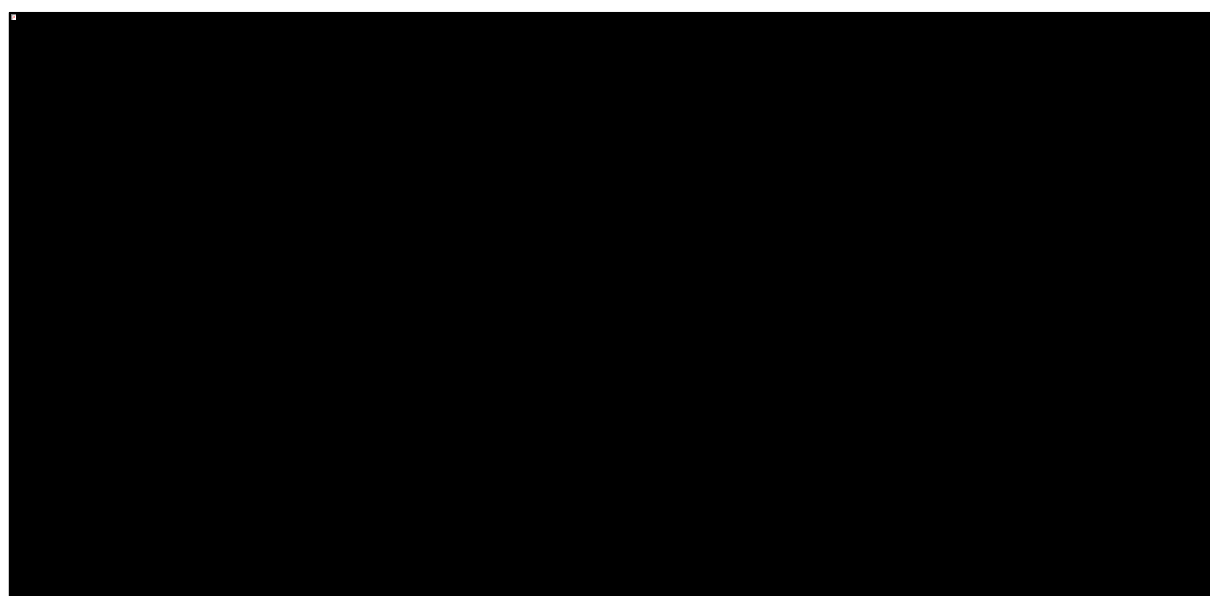
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Rok 1				Rok 2			
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Refundacja Xeljanz	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Refundacja Xeljanz
Podst.		137 167 873				163 185 638		
I		137 167 873				163 185 638		
II		137 167 873				163 185 638		
III		125 238 423				148 838 503		
IV		133 173 789				159 533 169		
V		143 855 112				169 132 802		
VI		136 764 888				162 726 410		
VII		135 973 872				161 872 146		
VIII		124 952 079				149 636 903		
IX		149 636 903				176 953 308		
X		137 167 873				163 185 638		
XI		137 167 873				163 185 638		
XII		95 871 461				108 878 342		

Zmianę wyników uzyskiwanych w kolejnych wariantach względem wariantu podstawowego, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 28. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – bez uwzględnienia RSS.



Xeljanz (tofacytytib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Obniżenie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego zaobserwowano dla wszystkich rozważanych wariantów. Największą zmianę zanotowano w wariantcie X, w którym TOF zastępował wyłącznie nowe terapie (UPA oraz CER, GOL, IKS i SEK). Najniższą względną zmianą widoczną jest w wariantcie XI, w którym TOF zastępuje wyłącznie starsze terapie (ADA, ETA, INF).

## 8 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem produktów leczniczych Xeljanz **nie będzie wymagać dodatkowych nakładów**, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa zdefiniowane w opisie programu lekowego (przedstawionym w dokumencie *APD Xeljanz 2022*), który jest zgodny z już obecnie funkcjonującym programem leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa B.36. Z tego względu należy oczekiwać, że refundacja leków Xeljanz nie będzie miała obciążającego wpływu na organizację systemu udzielania świadczeń zdrowotnych, a wręcz można oczekiwać korzyści wynikających z możliwych oszczędności będących efektem wysokiej skuteczności tofacytynibu w leczeniu ZZSK.

## 9 Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca finansowania produktów leczniczych Xeljanz w ramach wnioskowanego programu lekowego ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Warto nadmienić, że lek Xeljanz jest już obecnie refundowany i z powodzeniem stosowany w zbliżonych wskazaniach (łuszczykowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów i wrzodziejące zapalenie jelit).

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 42).

Tabela 42. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji terapii tofacytynibem (Xeljanz) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Kryterium	Ocena
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla szerokiej grupy osób z ZZSK
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie (refundowane są inne terapie)
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 10 Dyskusja i ograniczenia

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym.

Obecnie we wnioskowanej populacji pacjentów z ZZSK refundacją objętych jest 8 leków biologicznych (MZ 21/06/2022). Ponieważ kryteria kwalifikacji do powyższych terapii zdefiniowane są w ramach istniejącego programu leczenia ZZSK (B.36.) i które to są w pełni zgodne z wnioskowanymi kryteriami do leczenia tofacytynibem, komparatorami w niniejszej analizie są wszystkie wspomniane leki stosowane w programie B.36.: ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS, SEK oraz UPA. Ponieważ UPA, tak jak TOF, jest lekiem

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

z grupy inhibitorów JAK (o bardzo zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa), wydaje się zasadne założenie, że w związku z wcześniejszą refundacją UPA, w momencie włączenia TOF do programu leczenia ZZSK, będzie on zastępował wyłącznie UPA. Jest to uzasadnione tym, że UPA zdąży wygenerować „zapotrzebowanie” na ten rodzaj leków w populacji docelowej chorych z ZZSK, zatem w momencie rozpoczęcia refundacji TOF, lekarz, który zdecydował o zasadności stosowania u danego chorego terapii anty-JAK, będzie mógł dodatkowo wybrać TOF zamiast UPA, ale nie będzie mowy o zamianie np. ADA, czy SEK na TOF, jeżeli UPA u tego pacjenta nie byłby brany pod uwagę.

Silną stroną analizy jest oparcie oszacowania liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii (tofacytynib) na protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Protokoły te zawierają szczegółowe dane dotyczące liczb pacjentów poddawanych terapiom biologicznym w polskim systemie ochrony zdrowia, w tym pacjentów z ZZSK, podając także liczby chorych w remisji, zawieszonych i tych, którzy zakończyli leczenie. Dzięki tak dokładnym danym, raportowanym przy tym w odstępach mniej więcej miesięcznych (z wyjątkiem okresu pandemii COVID, gdy publikacje protokołów stały się rzadsze), oszacowanie liczebności pacjentów z ŁZS, którzy potencjalnie mogliby otrzymać TOF zamiast innych obecnie refundowanych terapii stało się znacznie bardziej wiarygodne. Należy zauważyć, że sposób prezentacji danych w protokołach ZKSLB wymusza oszacowanie populacji docelowej w kategoriach chorobowości, a nie zapadalności. Wynika to z faktu, iż dostępne dane pozwalają łatwo określić ilu pacjentów w danym przedziale czasowym (w modelu przyjęto cykle miesięczne) aktywnie otrzymuje leczenie jednym z dostępnych leków, natomiast nie pozwala wprost oszacować, którzy z tych pacjentów to chorzy rozpoczynający leczenie, którzy są w trakcie rozpoczętej wcześniej terapii, a którzy w danym okresie otrzymali ostatnią dawkę i zakończyli leczenie. Jest to pewnym, niewielkim, ograniczeniem, ponieważ trudniej jest ustalić liczbę nowych pacjentów, rozpoczynających terapię tofacytynibem oraz również nie jest możliwe precyzyjne określenie długości poszczególnych terapii. Niemniej jednak, pozostaje to bez znaczenia dla końcowych wyników analizy, które powiązane są przede wszystkim z faktycznym zużyciem ocenianych leków, a które przy zastosowanej metodologii oszacowane jest bardzo precyzyjnie – w każdym miesięcznym cyklu analizy pula pacjentów poddana aktywnemu leczeniu ma przypisany ściśle koszt jednej z dostępnych terapii, a oszacowania wydatków płatnika nie są obciążone np. dublowaniem lub pominięciem terapii (chory w ciągu roku może mieć zastosowane więcej, niż 1 terapię), czy przerwami w leczeniu.

W niniejszej analizie oszacowanie populacji alternatywnie oparto na danych refundacyjnych płatnika z lat 2017-2020 (portal Statystyki NFZ). Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano na drodze ekstrapolacji liczb pacjentów otrzymujących w kolejnych latach refundowane w danym okresie leki

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

w programie B.36. Zgodnie z trendem logarytmicznym wykonano prognozy miesięcznych liczb pacjentów w programie w przedziale czasowym obejmującym głównie przyjęty horyzont czasowy analizy wpływu na budżet. Ze względu na prawdopodobne raportowanie w systemie 3-miesięcznego rozliczenia poszczególnych leków, surowe dane z portalu Statystyki NFZ wymagają skorygowania, aby uzyskać rzeczywistą liczbę miesięcznych pacjento-terapii, analogicznych jak na podstawie protokołów ZKSLB. Oszacowany na podstawie danych za 2020 rok współczynnik korygujący wyniósł 2,73. Jednakże nie zdecydowano się tych oszacowań wykorzystać w wariacie podstawowym analizy. Zamiast tego posłużono się wspomnianymi danymi z protokołów ZKSLB, które jednak wydają się prowadzić do zawyżenia przyszłych liczb pacjentów w programie B.36. – przy aktualnych cenach jednostkowych poszczególnych leków, w scenariuszu istniejącym w horyzoncie całego 2023 roku oszacowany łączny koszt samych leków wyniósł 125 mln zł, natomiast wg danych NFZ za 2020 łączny koszt leków wyniósł jedynie 44,6 mln zł. Nie wiadomo, czy koszt leków stosowanych w leczeniu ZZSK w programie B.36. rzeczywiście może ulec tak dużemu wzrostowi w okresie 3 lat. Niemniej jednak, bardziej istotne dla wnioskowania z analizy jest wielkość kosztów inkrementalnych, które są znacznie mniej wrażliwe, niż koszty łączne. Dlatego wydaje się, że wykorzystanie danych ZKSLB jest podejściem bardziej wiarygodnym, chociaż prawdopodobnie konserwatywnym.

Jednocześnie na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ obliczono udziały poszczególnych refundowanych terapii, a następnie ekstrapolowano liniowo obserwowane trendy – m.in. utratę rynku przez adalimumab i etanercept oraz szybki wzrost udziałów sekukinumabu. W przypadku rozważanej populacji docelowej występuje szerokie spektrum dostępnych terapii, które dodatkowo zostało poszerzone 1 lipca 2022 roku o dwa leki: upadacytynib i iksekizumab. Trudno jest więc mówić o równowadze rynkowej i stabilizacji udziałów poszczególnych terapii w horyzoncie czasowym niniejszej analizy, także w scenariuszu istniejącym. W tej sytuacji prognozowanie dotyczące udziałów poszczególnych terapii ZZSK, w tym TOF, jest utrudnione i wydaje się, że ich oszacowania na podstawie danych NFZ będą bardziej wiarygodne, niż podawane przez ekspertów. Uwzględniając refundację upadacytynibu zakładano, że obserwowane i ekstrapolowane udziały wszystkich wcześniej refundowanych terapii należy proporcjonalnie skorygować o udziały nowego leku, gdyż nie jest oczywiste, które z nich przede wszystkim będzie zastępował. Z kolei w przypadku iksekizumabu wydaje się, że będzie on stosowany zamiennie z innym lekiem o takim samym mechanizmie działania – sekukinumabem.

Prawdopodobne udziały TOF w programie leczenia ZZSK oszacowano na podstawie danych refundacyjnych z innych programów leczenia chorób reumatycznych, zakładając, że łączne zapotrzebowanie na

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

terapię oparte na inhibitorach kinaz janusowych (JAK) powinno być w przybliżeniu podobne we wszystkich wskazaniach. W tym celu wykorzystano dostępne dane refundacyjne NFZ, na podstawie których odtworzono proces zdobywania rynku przez tofacytynib i barycytynib w programie B.33. oraz tylko TOF w ŁZS. Udziały analizowanego leku w programie B.33. zostały jednak poddane konsultacjom ze strony dwóch ekspertów klinicznych, na podstawie których uznano, że są one na tyle wysokie, że mogą bardziej odpowiadać wariantowi maksymalnemu w przypadku populacji ZZSK. Ponieważ analogiczne udziały TOF w leczeniu chorych z ŁZS są niższe i bardziej odpowiadają sugestiom ankietowanych ekspertów, w analizie przyjęto, że te z kolei będą definiować wariant minimalny, natomiast średnia z oszacowań skrajnych (RZS/MIZS i ŁZS) powinna być odpowiednia dla prognoz udziałów TOF w wariantcie podstawowym.

Warunki cenowe dla leku Xeljanz ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. W wariantcie z RSS uwzględniono instrument dzielenia ryzyka [REDACTED]. Koszt miesięczny terapii tofacytynibem przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka [REDACTED].

[REDACTED] Oznacza to, że proponowane warunki cenowe dla leku Xeljanz znajdują się w przedziale akceptowalnym przez płatnika publicznego dla rozważanego wskazania.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją leków Xeljanz w populacji chorych na ZZSK, [REDACTED]. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w większości testowanych wariantów objęcie refundacją produktów Xeljanz w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDACTED].

## 11 Wnioski końcowe

Zastosowanie tofacytynibu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną. Objęcie refundacją produktu Xeljanz w rozważanym wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]. Przeprowadzone oszacowania wpływu na budżet, z jednej strony obarczone są niepewnością wynikającą z braku stabilizacji udziałów alternatywnych technologii refundowanych w rozważanym wskazaniu, z drugiej jednak prognozy dotyczące populacji docelowej i udziałów tofacytynibu zostały oparte na danych rzeczywistych płatnika publicznego, co zwiększa wiarygodność analizy. Ponieważ populacja docelowa objęta jest już obecnie szerokim spektrum terapii, w tym części dostępnych dla pacjentów już od wielu lat, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia odnośnie produktu Xeljanz ryzyko wzrostu wydatków płatnika jest niewielkie.



## 12 Załączniki

### 12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 43. Autorzy analizy wpływu na budżet płatnika

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje
[REDAKTOWANE]	przygotowanie modelu obliczeniowego analiza kosztów oszacowanie udziałów rynkowych opis metodyki oraz wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	analiza kosztów korekta i formatowanie tekstu

### 12.2 Dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

W poniższej tabeli przedstawiono dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, dotyczące pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Zakres danych wykorzystanych w analizie obejmuje okres od początku 2014 roku (protokół nr 60) do maja 2021 roku (protokół nr 142).

Tabela 44. Dane z protokołów ZKSLB dotyczące pacjentów z ZZSK.

Nr protokołu	Dane na dzień	Pacjenci w pro-gramie	Pacjenci w remi-sji	Pacjenci zawie-szeni	Zakończenie le-czenia	Aktywnie leczeni
60	22.01.2014	1829	315	-	85	1429
61	19.02.2014	1858	327	-	86	1445
62	19.03.2014	1893	327	-	86	1480
63	23.04.2014	1928	344	-	88	1496
64	21.05.2014	1949	336	135	87	1391
65	18.06.2014	1991	338	134	88	1431
66	16.07.2014	2030	337	141	88	1464
67	13.08.2014	2061	350	145	88	1478
68	24.09.2014	2095	361	147	88	1499
69	22.10.2014	2131	370	146	89	1526

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Nr protokołu	Dane na dzień	Pacjenci w pro-gramie	Pacjenci w remi-sji	Pacjenci zawie-szeni	Zakończenie le-czenia	Aktywnie leczeni
70	26.11.2014	2187	386	143	88	1570
71	17.12.2014	2218	383	144	88	1603
72	21.01.2015	2259	390	149	89	1631
73	25.02.2015	2292	418	149	93	1632
74	25.03.2015	2331	424	159	93	1655
75	22.04.2015	2351	429	169	93	1660
76	27.05.2015	2404	419	184	92	1709
77	17.06.2015	2436	435	194	92	1715
78	15.07.2015	2476	438	205	93	1740
79	02.09.2015	2526	460	211	95	1760
80	30.09.2015	2563	462	221	94	1786
81	21.10.2015	2589	470	217	97	1805
82	18.11.2015	2618	484	218	98	1818
83	16.12.2015	2654	487	214	104	1849
84	20.01.2016	2686	510	222	103	1851
85	17.02.2016	2715	500	223	103	1889
86	23.03.2016	2770	517	225	104	1924
87	13.04.2016	2801	526	235	105	1935
88	18.05.2016	2834	540	233	107	1954
89	22.06.2016	2869	558	241	107	1963
90	20.07.2016	2902	582	250	109	1961
91	07.09.2016	2957	560	247	109	2041
92	05.10.2016	2987	539	246	109	2093
93	26.10.2016	3015	555	251	110	2099
94	23.11.2016	3046	564	246	111	2125
95	14.12.2016	3071	563	243	112	2153
96	18.01.2017	3101	582	247	110	2162
97	22.02.2017	3149	583	247	111	2208
98	29.03.2017	3193	585	396	114	2098
99	26.04.2017	3230	589	466	115	2060
100	24.05.2017	3262	589	464	115	2094
101	21.06.2017	3310	596	452	115	2147
102	02.08.2017	3369	596	463	115	2195
103	06.09.2017	3409	596	464	115	2234
104	18.10.2017	3457	596	465	113	2283

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Nr protokołu	Dane na dzień	Pacjenci w pro-gramie	Pacjenci w remi-sji	Pacjenci zawie-szeni	Zakończenie le-czenia	Aktywnie leczeni
105	22.11.2017	3500	596	465	113	2326
106	13.12.2017	3536	596	466	112	2362
107	24.01.2018	3592	596	467	112	2417
108	28.02.2018	3645	596	467	112	2470
109	28.03.2018	3681	596	466	115	2504
110	25.04.2018	3727	596	468	115	2548
111	30.05.2018	3786	582	461	116	2627
112	27.06.2018	3817	547	409	116	2745
113	25.07.2018	3854	479	357	116	2902
115	31.10.2018	3977	368	337	122	3150
116	21.11.2018	4008	349	351	123	3185
117	19.12.2018	4047	334	346	125	3242
118	23.01.2019	4010	317	346	127	3220
119	27.02.2019	4171	305	349	128	3389
120	20.03.2019	4217	303	355	128	3431
121	17.04.2019	4276	298	347	128	3503
122	16.05.2019	4338	298	349	128	3563
123	26.06.2019	4401	294	350	127	3630
124	17.07.2019	4446	292	349	125	3680
125	11.09.2019	4534	292	356	128	3758
126	23.10.2019	4629	280	359	140	3850
127	27.11.2019	4700	274	356	142	3928
128	11.12.2019	4732	274	355	142	3961
129	22.01.2020	4809	271	359	143	4036
130	26.02.2020	4874	270	359	146	4099
133	22.07.2020	5042	265	387	154	4236
134	16.09.2020	5116	262	380	173	4301
135	21.10.2020	5169	256	391	173	4349
136	18.11.2020	5216	255	397	175	4389
137	16.12.2020	5264	253	391	177	4443
138	27.01.2021	5348	253	392	181	4522
139	24.02.2021	5411	253	394	183	4581
140	23.03.2021	5474	252	397	186	4639
141	04.05.2021	5554	251	402	190	4711
142	25.05.2021	5599	251	396	191	4761

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Nr protokołu	Dane na dzień	Pacjenci w pro-gramie	Pacjenci w remi-sji	Pacjenci zawie-szeni	Zakończenie le-czenia	Aktywnie leczeni
143	07.07.2021	5701	250	397	197	4857
144	04.08.2021	5753	249	397	198	4909
145	29.09.2021	5909	248^	400^	204^	5057
146	27.10.2021	5965	247^	401^	206^	5111
147	24.11.2021	6027	247^	401^	209^	5170
148	15.12.2021	6081	246^	402^	211^	5222
149	19.01.2022	6157	246^	402^	214^	5295
150	23.02.2022	6237	245^	403^	218^	5371

^ wartości niepodane w protokołach, ekstrapolowane liniowo z danych od początku roku 2021.

### 12.3 Prognoza udziałów rynkowych w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono miesięczne udziały poszczególnych leków w programie B.36. w sytuacji refundacji tofacytynibu w wariantcie minimalnym.

Tabela 45. Miesięczne udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant minimalny.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
<u>1</u>	0,1%	29,3%	6,0%	14,8%	13,6%	6,0%	9,1%	19,1%	1,9%
<u>2</u>	0,1%	29,0%	6,1%	14,5%	13,6%	6,1%	9,3%	19,3%	2,0%
<u>3</u>	0,2%	28,7%	6,1%	14,2%	13,6%	6,1%	10,1%	19,0%	2,1%
<u>4</u>	0,3%	28,3%	6,2%	13,9%	13,6%	6,1%	9,5%	20,0%	2,1%
<u>5</u>	0,4%	28,0%	6,2%	13,6%	13,5%	6,1%	9,8%	20,2%	2,2%
<u>6</u>	0,4%	27,7%	6,3%	13,3%	13,5%	6,1%	10,0%	20,4%	2,2%
<u>7</u>	0,5%	27,3%	6,4%	13,1%	13,5%	6,2%	11,3%	19,5%	2,2%
<u>8</u>	0,6%	27,0%	6,4%	12,8%	13,5%	6,2%	10,4%	20,9%	2,3%
<u>9</u>	0,8%	26,7%	6,5%	12,5%	13,4%	6,2%	10,5%	21,3%	2,3%
<u>10</u>	0,9%	26,3%	6,5%	12,2%	13,4%	6,2%	10,3%	21,8%	2,3%
<u>11</u>	1,0%	26,0%	6,6%	11,9%	13,4%	6,2%	11,4%	21,1%	2,3%
<u>12</u>	1,1%	25,7%	6,7%	11,6%	13,4%	6,3%	11,5%	21,5%	2,3%
<u>13</u>	1,3%	25,4%	6,7%	11,3%	13,3%	6,3%	11,0%	22,5%	2,2%
<u>14</u>	1,4%	25,0%	6,8%	11,1%	13,3%	6,3%	13,4%	20,5%	2,2%
<u>15</u>	1,6%	24,7%	6,8%	10,8%	13,3%	6,3%	14,0%	20,3%	2,2%
<u>16</u>	1,7%	24,4%	6,9%	10,5%	13,3%	6,4%	14,4%	20,3%	2,1%
<u>17</u>	1,9%	24,1%	7,0%	10,2%	13,2%	6,4%	14,9%	20,3%	2,1%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
<u>18</u>	2,0%	23,8%	7,0%	10,0%	13,2%	6,4%	15,4%	20,2%	2,0%
<u>19</u>	2,1%	23,5%	7,1%	9,7%	13,2%	6,4%	15,8%	20,2%	2,1%
<u>20</u>	2,1%	23,1%	7,1%	9,4%	13,2%	6,4%	16,3%	20,2%	2,1%
<u>21</u>	2,2%	22,8%	7,2%	9,1%	13,1%	6,5%	16,7%	20,1%	2,2%
<u>22</u>	2,2%	22,5%	7,3%	8,9%	13,1%	6,5%	17,2%	20,1%	2,2%
<u>23</u>	2,3%	22,2%	7,3%	8,6%	13,1%	6,5%	17,7%	20,1%	2,3%
<u>24</u>	2,3%	21,9%	7,4%	8,3%	13,1%	6,5%	18,1%	20,1%	2,3%
25	2,4%	21,6%	7,4%	8,0%	13,0%	6,6%	18,6%	20,0%	2,4%
26	2,4%	21,3%	7,5%	7,8%	13,0%	6,6%	19,0%	20,0%	2,4%
27	2,5%	21,0%	7,6%	7,5%	13,0%	6,6%	19,5%	20,0%	2,5%
28	2,5%	20,7%	7,6%	7,2%	13,0%	6,6%	19,9%	19,9%	2,5%
29	2,5%	20,4%	7,7%	7,0%	13,0%	6,6%	20,2%	20,2%	2,5%
30	2,6%	20,1%	7,7%	6,7%	12,9%	6,7%	20,4%	20,4%	2,6%
31	2,6%	19,7%	7,8%	6,4%	12,9%	6,7%	20,6%	20,6%	2,6%
32	2,7%	19,4%	7,8%	6,2%	12,9%	6,7%	20,8%	20,8%	2,7%
33	2,7%	19,1%	7,9%	5,9%	12,9%	6,7%	21,0%	21,0%	2,7%
34	2,8%	18,8%	8,0%	5,6%	12,9%	6,8%	21,2%	21,2%	2,8%
35	2,8%	18,5%	8,0%	5,4%	12,8%	6,8%	21,4%	21,4%	2,8%
36	2,8%	18,2%	8,1%	5,1%	12,8%	6,8%	21,6%	21,6%	2,8%
37	2,9%	17,9%	8,1%	4,8%	12,8%	6,8%	21,8%	21,8%	2,9%
38	2,9%	17,6%	8,2%	4,6%	12,8%	6,8%	22,1%	22,1%	2,9%
39	3,0%	17,3%	8,3%	4,3%	12,8%	6,9%	22,3%	22,3%	3,0%
40	3,0%	17,1%	8,3%	4,0%	12,7%	6,9%	22,5%	22,5%	3,0%
41	3,0%	16,8%	8,4%	3,8%	12,7%	6,9%	22,7%	22,7%	3,0%
42	3,1%	16,5%	8,4%	3,5%	12,7%	6,9%	22,9%	22,9%	3,1%
43	3,1%	16,2%	8,5%	3,3%	12,7%	7,0%	23,1%	23,1%	3,1%
44	3,1%	15,9%	8,5%	3,0%	12,7%	7,0%	23,3%	23,3%	3,1%
45	3,2%	15,6%	8,6%	2,7%	12,7%	7,0%	23,5%	23,5%	3,2%
46	3,2%	15,3%	8,7%	2,5%	12,6%	7,0%	23,7%	23,7%	3,2%
47	3,3%	15,0%	8,7%	2,2%	12,6%	7,1%	23,9%	23,9%	3,3%
48	3,3%	14,7%	8,8%	2,0%	12,6%	7,1%	24,2%	24,2%	3,3%

\* Licząc od początku przyjętego horyzontu czasowego.

Poniżej przedstawiono miesięczne udziały poszczególnych leków w programie B.36. w sytuacji refundacji tofacytynibu w wariantcie maksymalnym.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Tabela 46. Miesięczne udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant maksymalny.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
<u>1</u>	0,1%	28,4%	5,8%	14,3%	13,2%	5,8%	8,8%	18,5%	5,0%
<u>2</u>	0,3%	28,0%	5,8%	14,0%	13,1%	5,8%	9,0%	18,6%	5,2%
<u>3</u>	0,5%	27,6%	5,9%	13,7%	13,1%	5,9%	9,7%	18,3%	5,4%
<u>4</u>	0,7%	27,2%	5,9%	13,4%	13,0%	5,9%	9,1%	19,3%	5,5%
<u>5</u>	0,9%	26,8%	6,0%	13,1%	13,0%	5,9%	9,4%	19,3%	5,7%
<u>6</u>	1,2%	26,4%	6,0%	12,8%	12,9%	5,9%	9,6%	19,5%	5,8%
<u>7</u>	1,4%	26,1%	6,1%	12,5%	12,9%	5,9%	10,8%	18,6%	5,8%
<u>8</u>	1,7%	25,7%	6,1%	12,2%	12,8%	5,9%	9,9%	19,9%	5,9%
<u>9</u>	2,0%	25,3%	6,2%	11,9%	12,8%	5,9%	9,9%	20,2%	5,9%
<u>10</u>	2,3%	25,0%	6,2%	11,6%	12,7%	5,9%	9,8%	20,7%	5,9%
<u>11</u>	2,6%	24,6%	6,2%	11,3%	12,7%	5,9%	10,8%	20,0%	5,9%
<u>12</u>	2,9%	24,2%	6,3%	11,0%	12,6%	5,9%	10,9%	20,3%	5,9%
<u>13</u>	3,3%	23,9%	6,3%	10,7%	12,6%	5,9%	10,3%	21,2%	5,8%
<u>14</u>	3,7%	23,5%	6,4%	10,4%	12,5%	5,9%	12,6%	19,2%	5,7%
<u>15</u>	4,0%	23,2%	6,4%	10,1%	12,5%	5,9%	13,1%	19,1%	5,6%
<u>16</u>	4,4%	22,9%	6,5%	9,8%	12,4%	6,0%	13,5%	19,0%	5,5%
<u>17</u>	4,8%	22,5%	6,5%	9,6%	12,4%	6,0%	13,9%	18,9%	5,4%
<u>18</u>	5,3%	22,2%	6,5%	9,3%	12,3%	6,0%	14,3%	18,9%	5,3%
<u>19</u>	5,4%	21,8%	6,6%	9,0%	12,3%	6,0%	14,7%	18,8%	5,4%
<u>20</u>	5,5%	21,5%	6,6%	8,7%	12,2%	6,0%	15,1%	18,7%	5,5%
<u>21</u>	5,6%	21,2%	6,7%	8,5%	12,2%	6,0%	15,5%	18,7%	5,6%
<u>22</u>	5,8%	20,8%	6,7%	8,2%	12,1%	6,0%	15,9%	18,6%	5,8%
<u>23</u>	5,9%	20,5%	6,8%	7,9%	12,1%	6,0%	16,3%	18,6%	5,9%
<u>24</u>	6,0%	20,2%	6,8%	7,7%	12,1%	6,0%	16,7%	18,5%	6,0%
25	6,1%	19,9%	6,8%	7,4%	12,0%	6,0%	17,1%	18,4%	6,1%
26	6,3%	19,6%	6,9%	7,1%	12,0%	6,0%	17,5%	18,4%	6,3%
27	6,4%	19,2%	6,9%	6,9%	11,9%	6,1%	17,9%	18,3%	6,4%
28	6,5%	18,9%	7,0%	6,6%	11,9%	6,1%	18,3%	18,3%	6,5%
29	6,6%	18,6%	7,0%	6,4%	11,9%	6,1%	18,4%	18,4%	6,6%
30	6,7%	18,3%	7,1%	6,1%	11,8%	6,1%	18,6%	18,6%	6,7%
31	6,8%	18,0%	7,1%	5,9%	11,8%	6,1%	18,8%	18,8%	6,8%
32	6,9%	17,7%	7,1%	5,6%	11,7%	6,1%	18,9%	18,9%	6,9%
33	7,1%	17,4%	7,2%	5,4%	11,7%	6,1%	19,1%	19,1%	7,1%
34	7,2%	17,1%	7,2%	5,1%	11,7%	6,1%	19,2%	19,2%	7,2%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
35	7,3%	16,8%	7,3%	4,9%	11,6%	6,1%	19,4%	19,4%	7,3%
36	7,4%	16,5%	7,3%	4,6%	11,6%	6,1%	19,6%	19,6%	7,4%
37	7,5%	16,2%	7,3%	4,4%	11,6%	6,2%	19,7%	19,7%	7,5%
38	7,6%	15,9%	7,4%	4,1%	11,5%	6,2%	19,9%	19,9%	7,6%
39	7,7%	15,6%	7,4%	3,9%	11,5%	6,2%	20,0%	20,0%	7,7%
40	7,8%	15,3%	7,5%	3,6%	11,4%	6,2%	20,2%	20,2%	7,8%
41	7,9%	15,0%	7,5%	3,4%	11,4%	6,2%	20,3%	20,3%	7,9%
42	8,0%	14,7%	7,6%	3,2%	11,4%	6,2%	20,5%	20,5%	8,0%
43	8,1%	14,5%	7,6%	2,9%	11,3%	6,2%	20,7%	20,7%	8,1%
44	8,2%	14,2%	7,6%	2,7%	11,3%	6,2%	20,8%	20,8%	8,2%
45	8,3%	13,9%	7,7%	2,4%	11,3%	6,2%	21,0%	21,0%	8,3%
46	8,4%	13,6%	7,7%	2,2%	11,2%	6,3%	21,1%	21,1%	8,4%
47	8,4%	13,3%	7,8%	2,0%	11,2%	6,3%	21,3%	21,3%	8,4%
48	8,5%	13,0%	7,8%	1,7%	11,2%	6,3%	21,4%	21,4%	8,5%

\* Licząc od początku przyjętego horyzontu czasowego.

Poniżej przedstawiono miesięczne udziały poszczególnych leków w programie B.36. w sytuacji refundacji tofacytynibu w wariacie zastępowania starszych leków.

Tabela 47. Miesięczne udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant, w którym TOF zastępuje UPA oraz CER, GOL, IKS i SEK.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
<u>1</u>	0,1%	28,9%	5,9%	14,6%	13,4%	5,9%	9,0%	18,7%	3,6%
<u>2</u>	0,2%	28,5%	5,9%	14,2%	13,3%	6,0%	9,1%	18,9%	3,8%
<u>3</u>	0,3%	28,1%	6,0%	13,9%	13,2%	6,0%	9,9%	18,5%	4,1%
<u>4</u>	0,5%	27,8%	6,0%	13,6%	13,2%	6,0%	9,2%	19,5%	4,3%
<u>5</u>	0,6%	27,4%	6,0%	13,3%	13,1%	6,0%	9,5%	19,5%	4,5%
<u>6</u>	0,8%	27,0%	6,1%	13,0%	13,0%	6,0%	9,7%	19,6%	4,7%
<u>7</u>	1,0%	26,7%	6,1%	12,8%	12,9%	6,0%	10,9%	18,7%	4,9%
<u>8</u>	1,2%	26,3%	6,1%	12,5%	12,9%	6,0%	10,0%	19,9%	5,1%
<u>9</u>	1,4%	26,0%	6,2%	12,2%	12,8%	6,1%	9,9%	20,2%	5,3%
<u>10</u>	1,6%	25,6%	6,2%	11,9%	12,7%	6,1%	9,8%	20,6%	5,5%
<u>11</u>	1,8%	25,3%	6,2%	11,6%	12,6%	6,1%	10,8%	19,9%	5,7%
<u>12</u>	2,0%	25,0%	6,2%	11,3%	12,5%	6,1%	10,8%	20,1%	5,9%
<u>13</u>	2,3%	24,6%	6,3%	11,0%	12,4%	6,1%	10,2%	21,0%	6,1%
<u>14</u>	2,5%	24,3%	6,3%	10,7%	12,3%	6,1%	12,5%	19,0%	6,2%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
15	2,8%	24,0%	6,3%	10,5%	12,3%	6,1%	12,9%	18,8%	6,4%
16	3,1%	23,6%	6,3%	10,2%	12,2%	6,2%	13,3%	18,6%	6,5%
17	3,3%	23,3%	6,4%	9,9%	12,1%	6,2%	13,6%	18,5%	6,7%
18	3,6%	23,0%	6,4%	9,6%	12,0%	6,2%	14,0%	18,4%	6,8%
19	3,7%	22,6%	6,4%	9,3%	12,0%	6,2%	14,4%	18,3%	7,0%
20	3,8%	22,3%	6,5%	9,1%	11,9%	6,2%	14,7%	18,3%	7,2%
21	3,9%	22,0%	6,5%	8,8%	11,9%	6,2%	15,1%	18,2%	7,3%
22	4,0%	21,7%	6,5%	8,5%	11,8%	6,3%	15,5%	18,1%	7,5%
23	4,1%	21,4%	6,6%	8,3%	11,8%	6,3%	15,9%	18,1%	7,6%
24	4,2%	21,0%	6,6%	8,0%	11,8%	6,3%	16,3%	18,0%	7,8%
25	4,3%	20,7%	6,7%	7,7%	11,7%	6,3%	16,7%	18,0%	8,0%
26	4,3%	20,4%	6,7%	7,5%	11,7%	6,3%	17,1%	17,9%	8,1%
27	4,4%	20,1%	6,8%	7,2%	11,6%	6,3%	17,4%	17,9%	8,2%
28	4,5%	19,8%	6,8%	6,9%	11,6%	6,3%	17,8%	17,8%	8,4%
29	4,6%	19,5%	6,8%	6,7%	11,6%	6,4%	18,0%	18,0%	8,5%
30	4,7%	19,2%	6,9%	6,4%	11,5%	6,4%	18,1%	18,1%	8,7%
31	4,7%	18,9%	6,9%	6,1%	11,5%	6,4%	18,3%	18,3%	8,8%
32	4,8%	18,6%	7,0%	5,9%	11,5%	6,4%	18,5%	18,5%	9,0%
33	4,9%	18,3%	7,0%	5,6%	11,4%	6,4%	18,6%	18,6%	9,1%
34	5,0%	18,0%	7,1%	5,4%	11,4%	6,4%	18,8%	18,8%	9,2%
35	5,0%	17,7%	7,1%	5,1%	11,4%	6,5%	19,0%	19,0%	9,4%
36	5,1%	17,4%	7,1%	4,9%	11,3%	6,5%	19,1%	19,1%	9,5%
37	5,2%	17,1%	7,2%	4,6%	11,3%	6,5%	19,3%	19,3%	9,6%
38	5,2%	16,8%	7,2%	4,3%	11,3%	6,5%	19,4%	19,4%	9,7%
39	5,3%	16,5%	7,3%	4,1%	11,2%	6,5%	19,6%	19,6%	9,9%
40	5,4%	16,2%	7,3%	3,8%	11,2%	6,5%	19,8%	19,8%	10,0%
41	5,5%	15,9%	7,4%	3,6%	11,2%	6,6%	19,9%	19,9%	10,1%
42	5,5%	15,6%	7,4%	3,3%	11,1%	6,6%	20,1%	20,1%	10,2%
43	5,6%	15,3%	7,4%	3,1%	11,1%	6,6%	20,3%	20,3%	10,3%
44	5,7%	15,0%	7,5%	2,8%	11,1%	6,6%	20,4%	20,4%	10,5%
45	5,7%	14,7%	7,5%	2,6%	11,1%	6,6%	20,6%	20,6%	10,6%
46	5,8%	14,4%	7,6%	2,3%	11,0%	6,6%	20,7%	20,7%	10,7%
47	5,8%	14,2%	7,6%	2,1%	11,0%	6,7%	20,9%	20,9%	10,8%
48	5,9%	13,9%	7,7%	1,9%	11,0%	6,7%	21,1%	21,1%	10,9%

\* Licząc od początku przyjętego horyzontu czasowego.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.



Poniżej przedstawiono miesięczne udziały poszczególnych leków w programie B.36. w sytuacji refundacji tofacytynibu w wariantcie zastępowania nowych leków biologicznych.

Tabela 48. Miesięczne udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant, w którym TOF zastępuje ADA, ETA oraz INF.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
<u>1</u>	0,1%	28,8%	5,9%	14,5%	13,4%	5,9%	9,0%	18,8%	3,6%
<u>2</u>	0,2%	28,4%	6,0%	14,2%	13,4%	5,9%	9,2%	19,0%	3,8%
<u>3</u>	0,3%	27,9%	6,0%	13,8%	13,3%	5,9%	9,9%	18,6%	4,1%
<u>4</u>	0,5%	27,5%	6,1%	13,5%	13,3%	5,9%	9,3%	19,7%	4,3%
<u>5</u>	0,6%	27,0%	6,1%	13,2%	13,3%	5,9%	9,6%	19,7%	4,6%
<u>6</u>	0,8%	26,6%	6,2%	12,8%	13,2%	5,9%	9,8%	19,9%	4,8%
<u>7</u>	1,0%	26,1%	6,2%	12,5%	13,2%	5,9%	11,1%	19,1%	5,0%
<u>8</u>	1,2%	25,7%	6,3%	12,1%	13,1%	5,9%	10,2%	20,4%	5,2%
<u>9</u>	1,4%	25,2%	6,3%	11,8%	13,1%	5,9%	10,2%	20,7%	5,5%
<u>10</u>	1,6%	24,7%	6,4%	11,4%	13,1%	5,8%	10,1%	21,2%	5,7%
<u>11</u>	1,8%	24,2%	6,4%	11,1%	13,0%	5,8%	11,1%	20,6%	5,9%
<u>12</u>	2,0%	23,8%	6,5%	10,8%	13,0%	5,8%	11,2%	20,9%	6,1%
<u>13</u>	2,3%	23,3%	6,5%	10,4%	12,9%	5,8%	10,7%	21,8%	6,3%
<u>14</u>	2,5%	22,8%	6,6%	10,1%	12,9%	5,7%	13,0%	19,8%	6,5%
<u>15</u>	2,8%	22,3%	6,6%	9,7%	12,9%	5,7%	13,5%	19,7%	6,7%
<u>16</u>	3,1%	21,8%	6,7%	9,4%	12,8%	5,7%	14,0%	19,7%	6,9%
<u>17</u>	3,3%	21,3%	6,7%	9,1%	12,8%	5,6%	14,4%	19,6%	7,1%
<u>18</u>	3,6%	20,8%	6,8%	8,7%	12,8%	5,6%	14,9%	19,6%	7,3%
<u>19</u>	3,7%	20,4%	6,8%	8,4%	12,7%	5,6%	15,3%	19,5%	7,5%
<u>20</u>	3,8%	20,1%	6,9%	8,2%	12,7%	5,6%	15,7%	19,5%	7,6%
<u>21</u>	3,9%	19,7%	6,9%	7,9%	12,7%	5,6%	16,1%	19,4%	7,8%
<u>22</u>	4,0%	19,3%	7,0%	7,6%	12,6%	5,6%	16,6%	19,4%	8,0%
<u>23</u>	4,1%	18,9%	7,0%	7,3%	12,6%	5,6%	17,0%	19,3%	8,2%
<u>24</u>	4,2%	18,6%	7,1%	7,0%	12,6%	5,5%	17,4%	19,3%	8,3%
25	4,3%	18,2%	7,1%	6,8%	12,5%	5,5%	17,8%	19,2%	8,5%
26	4,3%	17,8%	7,2%	6,5%	12,5%	5,5%	18,3%	19,2%	8,7%
27	4,4%	17,5%	7,2%	6,2%	12,5%	5,5%	18,7%	19,1%	8,8%
28	4,5%	17,1%	7,3%	6,0%	12,4%	5,5%	19,1%	19,1%	9,0%
29	4,6%	16,7%	7,3%	5,7%	12,4%	5,5%	19,3%	19,3%	9,2%
30	4,7%	16,4%	7,4%	5,5%	12,4%	5,4%	19,5%	19,5%	9,3%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Kolejny miesiąc*	TOF	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
31	4,7%	16,0%	7,4%	5,2%	12,3%	5,4%	19,7%	19,7%	9,5%
32	4,8%	15,7%	7,5%	5,0%	12,3%	5,4%	19,9%	19,9%	9,6%
33	4,9%	15,3%	7,5%	4,7%	12,3%	5,4%	20,0%	20,0%	9,8%
34	5,0%	15,0%	7,6%	4,5%	12,3%	5,4%	20,2%	20,2%	9,9%
35	5,0%	14,6%	7,6%	4,2%	12,2%	5,3%	20,4%	20,4%	10,1%
36	5,1%	14,3%	7,7%	4,0%	12,2%	5,3%	20,6%	20,6%	10,2%
37	5,2%	13,9%	7,7%	3,8%	12,2%	5,3%	20,8%	20,8%	10,4%
38	5,2%	13,6%	7,8%	3,5%	12,2%	5,3%	21,0%	21,0%	10,5%
39	5,3%	13,2%	7,8%	3,3%	12,1%	5,2%	21,2%	21,2%	10,6%
40	5,4%	12,9%	7,9%	3,1%	12,1%	5,2%	21,3%	21,3%	10,8%
41	5,5%	12,6%	7,9%	2,8%	12,1%	5,2%	21,5%	21,5%	10,9%
42	5,5%	12,2%	8,0%	2,6%	12,0%	5,2%	21,7%	21,7%	11,0%
43	5,6%	11,9%	8,0%	2,4%	12,0%	5,1%	21,9%	21,9%	11,2%
44	5,7%	11,5%	8,1%	2,2%	12,0%	5,1%	22,1%	22,1%	11,3%
45	5,7%	11,2%	8,1%	2,0%	12,0%	5,0%	22,2%	22,2%	11,4%
46	5,8%	10,9%	8,2%	1,8%	11,9%	5,0%	22,4%	22,4%	11,6%
47	5,8%	10,5%	8,2%	1,6%	11,9%	5,0%	22,6%	22,6%	11,7%
48	5,9%	10,2%	8,3%	1,4%	11,9%	4,9%	22,8%	22,8%	11,8%

\* Licząc od początku przyjętego horyzontu czasowego.

**Xeljanz (tofacytytib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

## Piśmiennictwo

- AE Xeljanz 2022** Analiza ekonomiczna: Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Aestimo, Kraków, 2022
- AKL Xeljanz 2022** Analiza kliniczna: Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca. Aestimo, Kraków, 2022
- AOTMiT 112/2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”. Zlecenie 112/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7471-112-2021-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 05.04.2022 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AWA Rinvoq 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.25.2021. Data ukończenia: 24 czerwca 2021 r. Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/076/AWA/76\\_AWA\\_OT.4231.25.2021\\_Rinvoq\\_ZZSK\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/076/AWA/76_AWA_OT.4231.25.2021_Rinvoq_ZZSK_BIP.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19.01.2022 r.
- AWA Taltz 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.37.2021. Data ukończenia: 30 września 2021 r. Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/112/AWA/112\\_AWA\\_4231\\_37\\_2021\\_Taltz\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/112/AWA/112_AWA_4231_37_2021_Taltz_BIP_REOPTR.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19.01.2022 r.
- Braun 2008** Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;59(9):1270-1278.
- Deodhar 2021** Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde D. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004–13. Epub ahead of print.
- Kivitz 2018** Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatology and therapy*. 2018;5(2):447-462.
- MAHTA 2016** Nadzieja-Kozioł A., Leszczyńska D., Kowalczyk M., Małysiak-Szpond S. Tocilizumab in moderate-to-severe rheumatoid arthritis: systematic review of efficacy and safety. *Value in Health* 2019; 22: S240
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<b>MZ 21/06/2022</b>		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.
<b>NFZ 136/2021</b>		Zarządzenie Nr 136/2021/DGL z 27 lipca 2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
<b>NFZ 43/2022</b>		Zarządzenie nr 43/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
<b>Ogdie 2015</b>		Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology Psoriatic Arthritis. <i>Rheum Dis Clin North Am.</i> 2015; 41(4): 545–568.
<b>Sieper 2012</b>		Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. <i>Annals of the rheumatic diseases.</i> 2012;71(5):700-706.
<b>Sieper 2015</b>		Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. <i>Arthritis &amp; Rheumatology.</i> 2015;67(3):668-677.
<b>Śliwczyński 2015</b>		Śliwczyński A, Raciborski F, Kłak A, Brzozowska M, Czeleko T, Kwiatkowska B, Jędrzejczyk T, Marczak M. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. <i>Rheumatol Int.</i> 2015 Aug;35(8):1361-7.
<b>Tłustochowicz 2020</b>		Tłustochowicz M, Brzozowska M, Wierzba W, Raciborski F, Kwiatkowska B, Tłustochowicz W, Jacyna A, Marczak M, Kisiel B, Śliwczyński A. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. <i>Rheumatol Int.</i> 2020;40(2):323-330.
<b>Uchwała 3/2022/IV</b>	<b>Nr</b>	Uchwała Nr 3/2022/IV rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
<b>Ustawa 2011</b>		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.
<b>Zimmermann-Górska 2021</b>		Zimmermann-Górska I. 1. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. W: Interna Szczeklika. VII. Choroby reumatyczne. E. Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa. <i>Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2021: 2125-2131.

## Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Xeljanz. ....	14
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) we wskazaniu do leczenia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa.....	15
Tabela 3. Wskaźniki zachorowalności i zapadalności na ZZSK w poszczególnych regionach świata ( <i>EPAR XELJANZ 2021</i> ). ....	18
Tabela 4. Dane literaturowe dotyczące zachorowalności na ZZSK w Polsce. ....	19
Tabela 5. Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zachorowalności i zapadalności na ZZSK w Polsce ( <i>AWA Rinvoq 2021, AWA Taltz 2021</i> ). ....	19
Tabela 6. Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36. wg ZKSLB.....	23
Tabela 7. Średnioroczne liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36. ....	24
Tabela 8. Oszacowanie korekty liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36. ....	26
Tabela 9. Skorygowane historyczne i prognozowane liczby pacjentów z ZZSK w programie B.36. ....	27
Tabela 10. Średnioroczne liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36. ....	28
Tabela 11. Miesięczne udziały rynkowe wykorzystane w obliczeniach – scenariusz istniejący, wariant podstawowy.....	31
Tabela 12. Udziały inhibitorów JAK od początku ich refundacji – scenariusz istniejący. ....	33
Tabela 13. Udziały inhibitorów JAK w wariantach podstawowym i wariantach skrajnych – scenariusz istniejący. ....	34
Tabela 14. Porównanie udziałów inhibitorów JAK w programach B.33. i B.35. ....	36
Tabela 15. Miesięczne udziały rynkowe wykorzystane w obliczeniach – scenariusz nowy, wariant podstawowy..	38
Tabela 16. Udziały inhibitorów JAK w wariantach podstawowym i wariantach skrajnych – scenariusz nowy.....	40
Tabela 17. Koszty jednostkowe ocenianych terapii. ....	41
Tabela 18. Schematy podawania uwzględnionych leków. ....	43
Tabela 19. Zużycie leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni).....	43
Tabela 20. Łączny koszt leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni). ....	44
Tabela 21. Świadczenia związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do NFZ 43/2022).....	45
Tabela 22. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia w okresie 24 miesięcy.....	45
Tabela 23. Wycena kosztu kwalifikacji do programu leczenia ZZSK (zał. 1 do NFZ 43/2022). ....	46
Tabela 24. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia ZZSK (zał.2 do NFZ 43/2022). ....	46
Tabela 25. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie ( <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> ).....	48
Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przebiegu ocenianych terapii. ....	48
Tabela 27. Udziały poszczególnych schematów. ....	49
Tabela 28. Zestawienie miesięcznych kosztów ocenianych terapii ZZSK. ....	51
Tabela 29. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej. ....	52

Tabela 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.....	53
Tabela 31. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.....	54
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy z RSS.....	55
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy (koszt UPA=BAR) z RSS.....	57
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny z RSS.....	59
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny z RSS.....	61
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy bez RSS.....	64
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy (koszt UPA=BAR) z RSS.....	67
Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny bez RSS.....	68
Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny bez RSS.....	70
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.....	72
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.....	74
Tabela 42. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji terapii tofacytynibem (Xeljanz) w ramach wnioskowanego programu lekowego.....	75
Tabela 43. Autorzy analizy wpływu na budżet płatnika.....	81
Tabela 44. Dane z protokołów ZKSLB dotyczące pacjentów z ZZSK.....	81
Tabela 45. Miesięczne udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant minimalny.....	84
Tabela 46. Miesięczne udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant maksymalny.....	86
Tabela 47. Miesięczne udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant, w którym TOF zastępuje UPA oraz CER, GOL, IKS i SEK.....	87
Tabela 48. Miesięczne udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant, w którym TOF zastępuje ADA, ETA oraz INF.....	89

## Spis Wykresów

Wykres 1. Dane z protokołów ZKSLB dotyczące pacjentów z ZZSK.....	22
Wykres 2. Ekstrapolacja danych historycznych z protokołów ZKSLB – trend logarytmiczny.....	23
Wykres 3. Dane z portalu Statystyka NFZ dotyczące liczby pacjentów z ZZSK w programie B.36.....	25
Wykres 4. Historyczne i prognozowane liczby pacjentów z ZZSK w programie B.36. – podsumowanie.....	26
Wykres 5. Udziały rynkowe leków obecnie stosowanych w programie B.36. na podstawie danych historycznych.....	29
Wykres 6. Prognozowane udziały terapii ZZSK (bez UPA i IKS) – scenariusz istniejący.....	30
Wykres 7. Prognozowane udziały terapii ZZSK – scenariusz istniejący.....	31
Wykres 8. Oszacowane udziały inhibitorów JAK w wnioskowanym programie B.36.....	34
Wykres 9. Udziały TOF + BAR w programie B.33. (dane rzeczywiste i prognoza).....	35

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 10. Oszacowane udziały TOF w sytuacji wcześniejszej refundacji UPA w programie B.36. ....	37
Wykres 11. Prognozowane udziały terapii ZZSK – scenariusz nowy. ....	38
Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z RSS. ....	56
Wykres 13. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant podstawowy. ....	57
Wykres 14. Liczby rocznych pacjento-terapii – wariant podstawowy z RSS. ....	58
Wykres 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z RSS. ....	60
Wykres 16. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant minimalny z RSS. ....	60
Wykres 17. Liczby rocznych pacjento-terapii – wariant minimalny z RSS. ....	61
Wykres 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny z RSS. ....	63
Wykres 19. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant maksymalny z RSS. ....	63
Wykres 20. Liczby rocznych pacjento-terapii – wariant maksymalny z RSS. ....	64
Wykres 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez RSS. ....	66
Wykres 22. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant podstawowy bez RSS. ....	66
Wykres 23. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny bez RSS. ....	69
Wykres 24. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant minimalny bez RSS. ....	69
Wykres 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny bez RSS. ....	71
Wykres 26. Zakres refundacji produktu Xeljanz – wariant maksymalny bez RSS. ....	71
Wykres 27. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	73
Wykres 28. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – bez uwzględnienia RSS. ....	74