

Analiza Ekonomiczna

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

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 EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparatory.....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	16
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xeljanz i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	18
4.1 Metodyka.....	18
4.1.1 Cel	18
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	19
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
4.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	20
4.2 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA.....	21
5 Metodyka analizy ekonomicznej	23
5.1 Strategia analityczna.....	23
5.2 Perspektywa analizy.....	24
5.3 Horyzont czasowy.....	24
5.4 Długość cyklu modelu	25
5.5 Dyskontowanie	25
5.6 Analiza kosztów	25
5.7 Koszty leków	26
5.7.1 Koszty jednostkowe.....	26
5.7.2 Zużycie leków	27
5.8 Koszty podania/wydania leków.....	29
5.9 Koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	31

5.10	Koszty leczenia towarzyszącego	32
5.11	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	33
5.12	Łączne koszty ocenianych interwencji	34
6	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	37
6.1	Analiza podstawowa	37
6.2	Analiza wrażliwości	37
7	Walidacja modelu	38
7.1.1	Walidacja wewnętrzna	38
7.1.2	Walidacja konwergencji	39
7.1.3	Walidacja zewnętrzna	39
8	Wyniki analizy podstawowej	40
8.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	40
8.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	40
8.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	43
8.2	Wyniki analizy progowej	45
9	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)	47
9.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	48
9.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	51
9.3	Wyniki analizy progowej	54
10	Ograniczenia analizy	56
11	Dyskusja	58
12	Wnioski końcowe	60
13	Załączniki	63
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	63
13.2	Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r.	63
	Spis Tabel	64
	Spis Wykresów	66
	Piśmiennictwo	67

Wykaz skrótów

ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
AIC	kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AKL	analiza efektywności klinicznej
amp.-strz.	ampułko-strzykawka
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis</i>
AW	analiza wrażliwości
BAR	barycetynyb
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CER	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	przeciętna dzienna dawka (z ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMARD	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD</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 (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
i.v.	preparat w postaci do podania dożylnego (z ang. <i>intravenous</i>)
IKS	iksekizumab
INF	infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów

Xeljanz (tofacetynyb)

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

ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p.o.	droga podania leku: doustnie
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
Q2W	schemat stosowania leku: co 2 tygodnie
Q4W	schemat stosowania leku: co 4 tygodnie
QALY	wskaźnik stanu zdrowia pacjenta, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
r.ż.	rok życia
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	droga podania leku: podskórnice
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SEK	sekukinumab
UR	Uchwały Rady
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZKSLB	Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego 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 powlekanej 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

Analizę ekonomiczną produktu Xeljanz przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel® 2019. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Xeljanz ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią

dorośli z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Xeljanz, zawierający substancję czynną tofacytynib. Jest to cząsteczka należąca do grupy inhibitorów kinaz JAK zarejestrowana do stosowania w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), ale także innych, pokrewnych jednostek chorobowych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Jako komparatory dla leku Xeljanz przyjęto obecny standard leczenia w rozważanym wskazaniu, finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.36., tj. adalimumab (produkty lecznicze Amgevita, Hyrimoz, Idacio), certolizumab pegol (produkt leczniczy Cimzia), etanercept (produkty lecznicze Enbrel i Erelzi), golimumab (produkt leczniczy Simponi), infliksymab (produkty lecznicze Flixabi i Zessly), sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) oraz iksekizumab (produkt leczniczy Taltz) i upadacytynib (produkt leczniczy Rinvoq). Ze względu na zbliżony mechanizm działania, upadacytynib można wyróżnić jako główny komparator dla tofacytynibu. Oznacza to, że w momencie wprowadzenia refundacji TOF, będzie on zastępował głównie refundowany w programie B.36. upadacytynib. Nie mniej jednak, w analizie przeprowadzono obliczenia uwzględniając wszystkie leki refundowane w ramach programu B.36., w tym dodatkowy wariant obejmujący ważony koszt „Nowych terapii”, obejmujących leki, w przypadku których Płatnik zaakceptował wyższy koszt leczenia (CER, GOL, IKS i SEK).

Komparatory dla tofacytynibu stosowanego w schemacie 5 mg 2 razy dziennie stanowią zatem w analizie:

- adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień,
- certolizumab pegol w dawce nasycającej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie,
- etanercept 50 mg s.c. raz w tygodniu lub 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu,
- golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu lub 50 mg s.c. przez pierwsze 3 podania a następnie od potwierdzenia braku odpowiedzi (najwcześniej od 4 podania) 100 mg s.c. (ale tylko u pacjentów o masie ciała > 100 kg),
- infliksymab 5 mg/kg mc. i.v. w tygodniach 0, 2 i 6, a następnie 5 mg/kg mc. i.v. co 6 do 8 tygodni,
- sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie comiesięcznie w dawce podtrzymującej 150 mg,
- iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie,
- upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o.

Ze względu na brak dowodów na występowanie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją, a komparatorami, analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych.

Ponieważ z analizy klinicznej dla leku Xeljanz wynika, że lek ten nie ma dowodów wskazujących na istotną przewagę nad refundowanymi terapiami, należy oczekiwać, że również średni czas pozostawania na terapii nie powinien być znacząco różny między poszczególnymi terapiami. Z tego względu, wydaje się zasadne przyjęcie stałego, krótkiego horyzontu czasowego, bez dokładnego szacowania tempa wypadania pacjentów. Schemat leczenia tofacytynibem jest stały (5 mg p.o. 2 razy dziennie) powinien być kontynuowany do czasu pogorszenia się stanu pacjenta lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności i może wynosić wiele lat. W przypadku niektórych komparatorów (INF, IKS, SEK) schematy dawkowania można podzielić na etap inicjujący i etap leczenia podtrzymującego. Z tego względu, ich zużycie jest inne w pierwszym i kolejnych latach stosowania terapii. W tej sytuacji minimalna długość horyzontu czasowego wskazywana w wytycznych wydaje się za krótka do wiarygodnej oceny kosztów porównywanych terapii. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy jako minimalny okres pozwalający uwzględnić różnice w schematach dawkowania niektórych komparatorów.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). W ramach analizy uwzględniono koszty nabycia leków, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu oraz koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych i koszty terapii towarzyszących.

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz otrzymano od Zleceniodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją preparatu Xeljanz obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach:

z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Ceny efektywne CER, GOL, SEK oraz IKS określono na podstawie danych przetargowych zawartych na stronie platformazakupowa.pl. Ceny ADA, ETA i INF oszacowano w oparciu o dane NFZ dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 26/05/2022). Dla upadacytynibu rozważono dwa warianty. W pierwszym z nich koszt dziennej terapii UPA został zrównany z kosztem leczenia TOF, natomiast w drugim przyjęto koszt dziennej terapii na poziomie barycetytynibu, który z kolei oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ za 2021 rok. Wyceny jednostkowe świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego w związku z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem leczenia zaczerpnięto z aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty leczenia działań niepożądanych przyjęto na podstawie wyceny świadczeń z katalogu JGP, obejmujących hospitalizację chorego z ZZSK bez rozróżnienia na typ danego zdarzenia niepożądanego. Koszty leków stosowanych jako leczenie towarzyszące (metotreksat, sulfasalazyna i prednizonu) oszacowano na podstawie wycen produktów stanowiących podstawy limitu w odpowiednich grupach limitowych.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu terapii ocenianą interwencją oraz zdefiniowanymi komparatorami, w przeliczeniu na jednego pacjenta chorego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem 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).

Wyniki

Analiza z uwzględnieniem RSS dla Xeljanz

W wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), średni całkowity koszt leczenia dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca w 2-letnim horyzoncie czasowym oszacowano na [REDACTED] 12,9 tys. zł (adalimumab), 50,4 tys. zł (certolizumab pegol), 25,7 tys. zł (etanercept), 76,1 tys. zł (golimumab), 28,9 tys. zł (infliksymab), 46,1 tys. zł (sekukinumab), 69,9 tys. zł (iksekizumab) oraz dla upadacytynibu: 58,8 tys. zł (koszt UPA=BAR). Dodatkowo, średni wazony koszt terapii CER, GOL, IKS i SEK wyniósł 65,1 tys. zł. Koszt leczenia produktem Xeljanz [REDACTED] w porównaniu do terapii golimumabem, niższy o [REDACTED] od terapii iksekizumabem i [REDACTED] względem uśrednionego kosztu nowych terapii. Zakładając, że koszt UPA w przypadku jego finansowania w programie ZZSK będzie na poziomie kosztu TOF, przewidywana refundacja TOF w programie B.36. spowoduje brak wpływu na wydatki płatnika publicznego. Terapia TOF

Xeljanz (tofacetytynib)

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

może być jednak tańsza od upadacytynibu [REDAKTOWANE] przy założeniu, że jego koszt znajduje się na poziomie barycyny, refundowanego obecnie w populacji RZS. W pozostałych przypadkach terapia TOF okazała się droższa, przy czym największą różnicę uzyskano w zestawieniu z terapią adalimumabem.

Analiza progowa

Progowa cena zbytu netto produktu Xeljanz 5 mg w analizie podstawowej w zależności od komparatora wahała się między [REDAKTOWANE]. Ceny progowe leku Xeljanz mają takie same wartości, niezależnie od uwzględnienia proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że zakres zmian kosztów inkrementalnych różni się dla poszczególnych komparatorów. Największą rozpiętość zmian wyników w analizie wrażliwości odnotowano w przypadku porównania z certolizumabem (od [REDAKTOWANE] do [REDAKTOWANE]), a najniższą w porównaniu z upadacytynibem ([REDAKTOWANE]).

Analiza bez uwzględnienia RSS dla Xeljanz

W wariantcie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), koszt leczenia produktem Xeljanz [REDAKTOWANE] od kosztów leczenia każdym z komparatorów ([REDAKTOWANE]).

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć

zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Xeljanz.

Wnioski końcowe

Pacjenci z ZZSK charakteryzują się istotnie gorszą jakością życia związaną ze zdrowiem w porównaniu ze zdrowymi osobami. Ważnym aspektem obciążającym dla pacjentów z ZZSK są zaburzenia snu. Najpopularniejszymi rodzajami zaburzeń snu są bezsenność, związane ze snem zaburzenia oddychania oraz zaburzenia rytmu dobowego. Wykazano, że zaburzenia snu są bardziej rozpowszechnione u pacjentów z ZZSK w porównaniu z populacją ogólną, i występują szczególnie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby. Ból odczuwany w godzinach nocnych, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są częstą przyczyną depresji. Wszystkie te dolegliwości, nasilone szczególnie u pacjentów z aktywną postacią choroby wymagają nowoczesnego leczenia, a ponieważ ZZSK jest chorobą przewlekłą, szczególne znaczenie ma dostępność terapii o różnym mechanizmie działania.

Zastosowanie produktu leczniczego Xeljanz, w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS, jest mniej kosztowną opcją leczenia pacjentów z aktywną postacią ZZSK w porównaniu z golimumabem ([REDAKTOWANE]) i iksekizumabem ([REDAKTOWANE]), ale także w zestawieniu z uśrednionym kosztem nowych terapii, obejmującym certolizumab, golimumab, iksekizumab i sekukinumab (oszczędność rzędu [REDAKTOWANE]). W porównaniu do głównego komparatora, jakim jest upadacytynib, różnice w kosztach leczenia nie występują, lub terapia TOF jest nawet opcją tańszą (przyjmując koszt

jednostkowy UPA=BAR). W przypadku pozostałych terapii, szczególnie starszej generacji leków z grupy anty-TNF α , TOF pozostaje terapią droższą.

W przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS, koszt leczenia produktem Xeljanz jest wyższy od wszystkich uwzględnionych terapii. Należy jednak podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (*MZ 08/01/2021*), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości u płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzieloną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Xeljanz.

Objęcie refundacją tofacytynibu pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach leczenia pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Stanowi to bezpośrednią odpowiedź na apele pacjentów i środowiska lekarskiego o łatwiejszy dostęp do leczenia o odmiennym mechanizmie działania, niż terapie obecnie dostępne. Tofacytynib odpowiada na te potrzeby pacjentów i klinicystów, ponieważ jest lekiem będącym przedstawicielem grupy inhibitorów kinaz Janusowych (JAK), które dopiero od niedawna zostały objęte finansowaniem w rozważanym wskazaniu. Poszerzenie programu lekowego o tofacytynib w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentów z ZZSK, a to w dużej mierze może przyczynić się m.in. do poprawy jakości ich życia poprzez poprawę funkcjonowania w życiu prywatnym i zawodowym.

Xeljanz (tofacytynib)

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

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania tofacytylibu (produkt leczniczy Xeljanz) 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 powlekanej tabletki zawierającej 5 mg tofacytylibu, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2022*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Xeljanz ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Xeljanz ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorośli pacjenci z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Zarejestrowane wskazanie do zastosowania leku Xeljanz w zakresie leczenia ZZSK obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca. Należy zaznaczyć, że określenia „czynna”

i „aktywna” w odniesieniu do postaci ZZSK są tożsame. Wskazanie będące przedmiotem niniejszej analizy zawiera się zatem w zakresie zarejestrowanych wskazań do stosowania leczniczego Xeljanz (*ChPL Xeljanz 2022*).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia program B.36. obejmuje refundację 8 cząsteczek (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab i upadacytynib), dostępnych łącznie w postaci 18 preparatów (*MZ 21/06/2022*). Kryteria kwalifikacji dla tego programu obejmują pacjentów:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG,
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby (m.in. wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$), 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.

2.2 Oceniana interwencja

Lek Xeljanz (tofacytynib) jest cząsteczką należącą do grupy inhibitorów kinaz JAK stosowaną w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Na terenie Unii Europejskiej do leczenia ZZSK tofacytynib został zarejestrowany 14 października 2021 r., natomiast rejestracja przez FDA nastąpiła 14 grudnia 2021 r. Jednocześnie, z uwagi na wcześniejsze rejestracje w innych wskazaniach z dziedziny reumatologii istnieje wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z tym lekiem, a profil bezpieczeństwa tofacytynibu jest dobrze poznany.

Produkt leczniczy Xeljanz można podawać dorosłym pacjentom z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca. Tofacytynib nie może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynną gruźlicą, ciężkimi zakażeniami (tj. posocznica lub zakażenia oportunistyczne), ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh) oraz u pacjentek w ciąży i okresie laktacji. Lek ten może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek,

w tym ciężkimi (< 30 ml/min; dotyczy to również pacjentów poddawani hemodializie), po dostosowaniu dawkowania (*ChPL Xeljanz 2022*).

W przeciwieństwie do większości leków stosowanych u chorych na ZZSK produkt leczniczy podawany jest doustnie, niezależnie od posiłku. Zalecana dawka tofacytynibu w tej grupie pacjentów to 5 mg podawane dwa razy na dobę. Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznaniu i leczeniu ZZSK.

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do aktualnego programu lekowego „B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, jako właściwe komparatory do wnioskowanej terapii uznano przede wszystkim upadacytynib, jako lek o zbliżonym mechanizmie działania, a także adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab oraz sekukinumab. Wymienione leki aktualnie są refundowane we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego dla TOF, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne (*MZ 21/06/2022*). Wśród wymienionych terapii można wyróżnić leki starszej generacji, dostępne już także w postaci produktów generycznych (ADA, ETA, INF) oraz leki nowsze, dla których płatnik zaakceptował wyższy poziom kosztów leczenia (CER, GOL, SEK, IKS i UPA). Ponieważ tofacytynib również jest nowym lekiem w rozważanym wskazaniu, w obliczeniach uwzględniono „uśredniony” komparator, którego koszt terapii obliczono jako średnią ważoną udziałami CER, GOL, IKS i SEK (wg danych NFZ za 2021 r. oraz z uwzględnieniem docelowych proporcji IKS:SEK=50%:50%; pominięto UPA ze względu na brak danych o cenie efektywnej), nazywany dalej w analizie „Nowe terapie”.

W analizie uwzględniono następujące schematy stosowania wymienionych komparatorów:

- adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień,
- certolizumab pegol w dawce nasycającej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie,
- etanercept 50 mg s.c. raz w tygodniu lub 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu,
- golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu lub 50 mg s.c. przez pierwsze 3 podania a następnie od potwierdzenia braku odpowiedzi (najwcześniej od 4 podania) 100 mg s.c. (ale tylko u pacjentów o masie ciała > 100 kg),
- infliksymab 5 mg/kg mc. i.v. w tygodniach 0, 2 i 6, a następnie 5 mg/kg mc. i.v. co 6 do 8 tygodni,
- sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie comiesięcznie w dawce podtrzymującej 150 mg,
- iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie,
- upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o.

2.4 Efekty zdrowotne

Z uwagi na charakter przyjętej techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów; szczegółowe omówienie w Rozdziale 5.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając – w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (AKL *Xeljanz 2022*) – brak wykazania różnic w efektywności klinicznej między preparatem Xeljanz oraz komparatorami.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xeljanz i 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 aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów 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 ¹⁾	[REDAKTOWANE] zł
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDAKTOWANE] zł
Cena hurtowa ³⁾	[REDAKTOWANE] zł
Grupa limitowa ⁴⁾	1193.0, Tofacytynib
Podstawa limitu	Tak
DDD ⁵⁾	10,0 mg
Liczba DDD w opakowaniu	28,00

Xeljanz (tofacytynib)

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Cena hurtowa / DDD	■■■■ zł
Wysokość limitu finansowania	■■■■ zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	■■■■ zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	■■■■ 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), ■■■■ ■■■■

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁴⁾ Istniejąca grupa limitowa obejmująca tofacytynib.

⁵⁾ Wg WHO.

⁶⁾ Według ceny zbytu netto.

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Xeljanz (tofacytynib)

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

4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (z ang. *ankylosing spondylitis*);
- Interwencja: tofacytynib w leczeniu ZZSK;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 21 czerwca 2022 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej, Pubmed oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu ZZSK – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	tofacitinib	2 325
#2	ankylosing spondylitis	20 984

Xeljanz (tofacytynib)

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

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#3	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 023 643
#4	#1 AND #2 AND #3	3
Data przeszukania: 21 czerwca 2022 r.		

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu ZZSK – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	tofacitinib	964
#2	ankylosing spondylitis	2 450
#3	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	93 374
#4	#1 AND #2 AND #3	7
Data przeszukania: 21 czerwca 2022 r.		

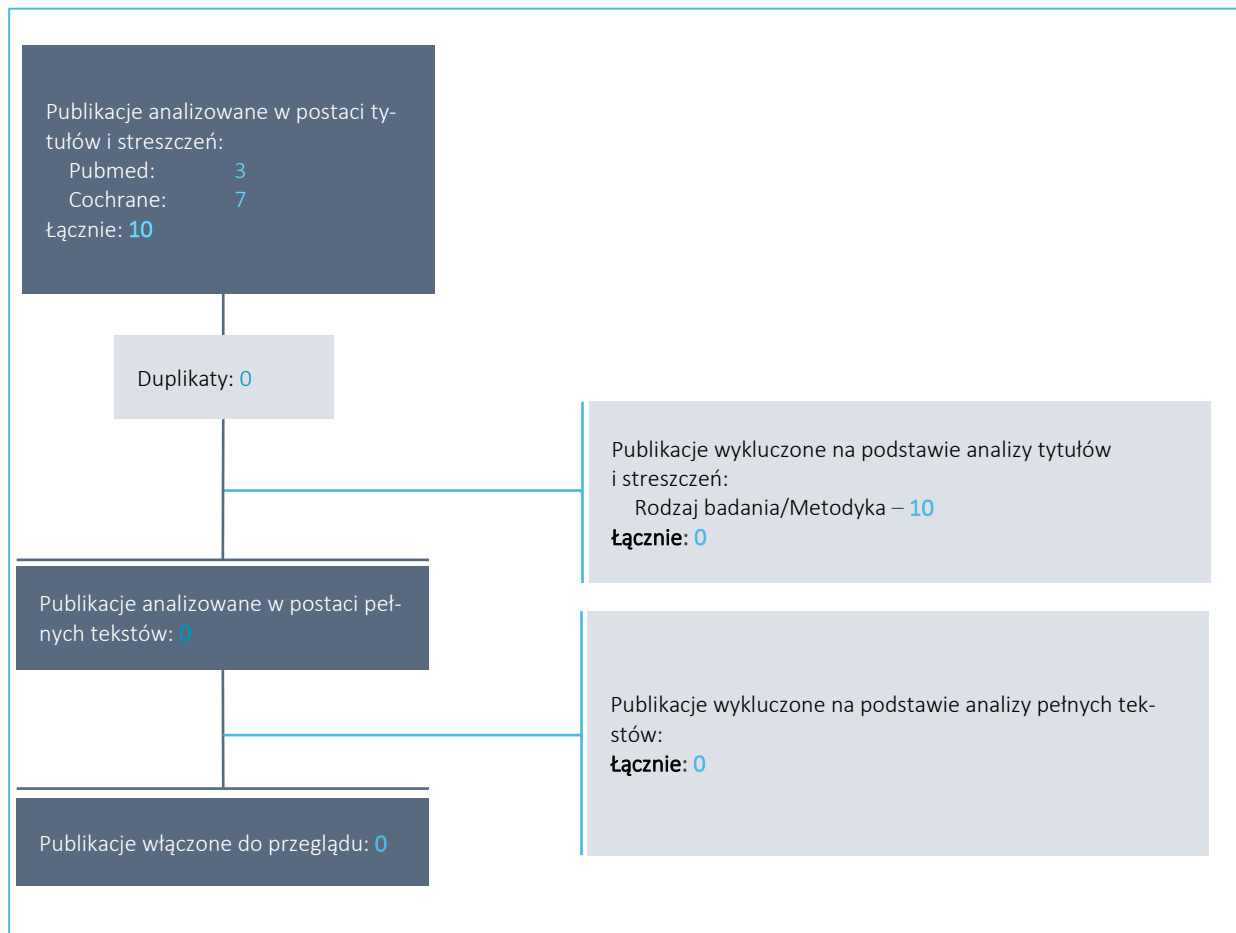
W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie **10 publikacji**, które zostały podane analizie.

4.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **10 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Xeljanz.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji w postaci pełnych tekstów spełniających kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

4.2 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Xeljanz (tofacetynyb) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Xeljanz 2022):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*

Xeljanz (tofacetynyb)

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

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2022 r.

Dane dotyczące oceny leku Xeljanz w rozważanym wskazaniu odnaleziono na stronach brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022)*, walijskiej agencji *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2021)*, irlandzkiej agencji *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2022)* oraz niemieckiej agencji *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2022)* oraz szkockiej *Scottish Medicines Consortium (SMC 2022)*. W żadnym dokumencie nie zidentyfikowano opracowania ekonomicznego dotyczącego oceny kosztowej efektywności terapii tofacytynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Agencja NICE jest w trakcie procedowania oceny leku Xeljanz w rozważanym wskazaniu. Jako przewidywaną datę opublikowania analizy wskazano 17 sierpnia 2022 r. (*NICE 2022*). W związku z podjęciem oceny przez NICE, walijska agencja HTA *All Wales Medicines Strategy Group* odstąpiła od przeprowadzenia własnego postępowania (*AWMSG 2021*). Irlandzka agencja NCPE przeprowadziła szybką ocenę tofacytynibu w omawianym wskazaniu. Agencja wydała negatywną rekomendację refinansowania przy obecnej cenie leku (*NCPE 2022*). Niemiecka agencja IQWiG przeprowadziła ocenę korzyści wynikających z zastosowania tofacytynibu w leczeniu ZZSK. W wyniku analizy nie wykazano dodatkowych korzyści w stosunku do obecnie stosowanych terapii (*IQWiG 2022*). Na stronie *Scottish Medicines Consortium* zamieszczono jedynie informację o rozpoczęciu procesu oceny efektywności tofacytynibu w leczeniu czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne, jednak nie zamieszczono daty planowanego ukończenia oceny (*SMC 2022*).

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Xeljanz 2022*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią ZZSK, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca (*AKL Xeljanz 2022*).

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Xeljanz wykonano za pomocą modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel® 2019. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Model ten stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Analiza ekonomiczna spełnia polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

W porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie wykazano istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy tofacytynibem a przyjętymi komparatorami, tj. adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, iksekizumabem, sekukinumabem oraz upadacytynibem (*AKL Xeljanz 2022*).

W związku z powyższym, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu Xeljanz uznano **analizę minimalizacji kosztów** (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W ramach przyjętej techniki uwzględniono koszty związane ze stosowaniem leczenia w ramach programu lekowego (koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia towarzyszącego i leczenia zdarzeń niepożądanych).

Xeljanz (tofacytynib)

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Xeljanz, dla której łączne koszty porównywanych interwencji są równe.

W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, gdyż nie odnaleziono badania z randomizacją dowodzącego wyższości tofacytynibu nad refundowanymi komparatorami. W związku z tym w Rozdziale 8.2 zaprezentowano wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach dotyczących metodyki niniejszej analizy.

5.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021) oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na brak wykazanego wpływu produktu leczniczego Xeljanz na przeżycie całkowite chorych z ZZSK względem komparatorów, w analizie nie rozważano perspektywy społecznej.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego, w przypadku gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii ZZSK (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

5.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna

ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (AOT-MiT 2016).

Ponieważ z analizy klinicznej dla leku Xeljanz wynika, że lek ten nie ma dowodów wskazujących na istotną przewagę nad refundowanymi terapiami, należy oczekiwać, że również średni czas pozostawania na terapii nie powinien być znacząco różny między poszczególnymi terapiami. Z tego względu, wydaje się zasadne przyjęcie stałego, krótkiego horyzontu czasowego, bez dokładnego szacowania tempa wypadania pacjentów. Schemat leczenia tofacytynibem jest stały (5 mg p.o. 2 razy dziennie) powinien być kontynuowany do czasu pogorszenia się stanu pacjenta lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności i może wynosić wiele lat. W przypadku niektórych komparatorów (INF, IKS, SEK) schematy dawkowania można podzielić na etap inicjujący i etap leczenia podtrzymującego. Z tego względu, ich zużycie jest inne w pierwszym i kolejnych latach stosowania terapii. W tej sytuacji minimalna długość horyzontu czasowego wskazywana w wytycznych wydaje się za krótka do wiarygodnej oceny kosztów porównywanych terapii. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy jako minimalny okres pozwalający uwzględnić różnice w schematach dawkowania niektórych komparatorów.

5.4 Długość cyklu modelu

Obliczenia dotyczące zużycia leków zostały przeprowadzone w przedziałach tygodniowych, aby uchwycić precyzyjnie wszystkie planowe podania. Następnie, uzyskane wyniki zsumowano zgodnie z przyjętym horyzontem czasowym, wynoszącym 2 lata. Jednakże w celu uproszczenia przeliczeń, założono, że okresowi 1 roku odpowiadają pełne 52 tygodnie, zatem przyjęty w analizie horyzont czasowy równy jest dokładnie 104 tygodniom leczenia.

5.5 Dyskontowanie

Stosowanie tofacytynibu we wskazaniu leczenia ZZSK może być kontynuowane przez okres przekraczający 1 rok, w związku z czym w obliczeniach kosztów w horyzoncie 24 miesięcy przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%, naliczaną od drugiego roku obserwacji.

5.6 Analiza kosztów

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

Xeljanz (tofacytynib)

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

- 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.

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 wyrażonym 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 2-letniego horyzontu czasowego, który oddaje zróżnicowanie w zużyciu zasobów między pierwszym i kolejnymi latami terapii.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach. Opisane dalej koszty składowe nie obejmują dyskontowania, które zostało uwzględnione dopiero na etapie obliczeń wyników końcowych (patrz: Rozdział 8).

5.7 Koszty leków

5.7.1 Koszty jednostkowe

Założenia dotyczące finansowania leku Xeljanz we wskazaniu do leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 3. 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 5.8 dotyczącym leczenia towarzyszącego).

Xeljanz (tofacytynib)

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

Tabela 5. 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
golimumab	58,2252 zł	platformazakupowa.pl
infliksymab	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 wariancie, na poziomie innego inhibitora kinazy Janusowej – stosowanego w leczeniu RZS barycycynibu (BAR).

5.7.2 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. Takie podejście może również nieco zawyżać zużycie m.in. tofacytynibu, gdyż jest to codzienna terapia doustna i pominięcie dawki jest bardziej prawdopodobne, nie powinno to jednak mieć dużego znaczenia dla wyników analizy.

Xeljanz (tofacytynib)

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

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 wariancie podstawowym.

Tabela 6. 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
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 7. 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

Xeljanz (tofacytynib)

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

Nazwa schematu	Liczba podań	Łączna dawka
Iksekizumab	27	2 240mg
Sekukinumab 150	27	4 050 mg
Upadacetynib	728 (104 tyg. x 7 dni)	10 920 mg

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

Tabela 8. Łączny koszt leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni, bez dyskontowania).

Nazwa schematu	Łączna dawka	Koszt jednostkowy	Łączny koszt terapii
Tofacetynib	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
Upadacetynib	10 920 mg	█████ zł ¹⁾ 5,0476 zł ²⁾	█████ zł 55 120,00 zł

¹⁾ Zrównanie kosztu dziennego z TOF;

²⁾ 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.

5.8 Koszty podania/wydania leków

Z wyjątkiem inflixymabu podawanego dożylnie oraz tofacetynibu i upadacetynibu 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, natomiast 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

Xeljanz (tofacetynib)

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

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

Tabela 9. 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 10. 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 co dziennie), dla którego nie uwzględniono innej możliwości rozliczenia podania, niż co 3 miesiące.

Xeljanz (tofacytynib)

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

5.9 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”.

Tabela 11. 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 (± 1 miesiąc) i 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej i następnie w przypadku kontynuacji terapii danym lekiem, po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 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 5.8). 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.

Xeljanz (tofacytynib)

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

Tabela 12. 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 pacjentów 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.

5.10 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).

Xeljanz (tofacytynib)

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

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 $(29,60 \text{ zł} - 5,33 \text{ zł}) / 500 \text{ mg} = 0,04854 \text{ zł/mg}$. 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 zaniedbywalny w zestawieniu z kosztem terapii podstawowej. 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.

5.11 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 13. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (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.

Xeljanz (tofacytynib)

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

Tabela 14. 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
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.

5.12 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 15. 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%	

Xeljanz (tofacytynib)

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

Nazwa schematu	Udział	Komentarz
Infliksymab	100%	Jeden schemat dawkowania
Iksekizumab	100%	Jeden schemat dawkowania
Sekukinumab 150	100%	Uwzględniono jeden schemat dawkowania
Upadacyty nib	100%	Jeden schemat dawkowania

Pomimo możliwości stosowania sekukinumabu w dawce 300 mg nie znaleziono danych na temat częstości stosowania jej w 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 praktycznie 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 otrzymało standardową dawkę 50 mg/miesiąc. Stąd można wnioskować, że dawka 100 mg była wymagana u 5% chorych (286/301) i taką wartość uwzględniono w analizie.

W przypadku uśrednionego komparatora „Nowe terapie”, udział poszczególnych leków przyjęto na podstawie danych NFZ za 2021 rok: CER – 3,7%, GOL – 14,6%, SEK – 14,9%. Ponieważ nie są dostępne jeszcze dane dla IKS, przyjęto, że ze względu na podobny mechanizm działania, IKS i SEK podzielą się po równo widocznymi udziałami inhibitorów interleukiny 17 (do tej pory reprezentowanych tylko przez SEK). Na potrzeby obliczeń, wartości te przeliczono także w taki sposób, aby sumowały się do 100%: CER – 11,0%, GOL – 44,0%, SEK – 22,5%, IKS – 22,5%. Z powodu konieczności przyjęcia uproszczonych założeń dotyczących kosztu UPA, lek ten pominięto w powyższych oszacowaniach.

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

Xeljanz (tofacety nib)

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

Tabela 16. Zestawienie kosztów miesięcznych ocenianych terapii ZZSK (bez dyskontowania).

	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	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	-
Koszty ważone poszczególnych terapii												
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 ¹	█ zł ²	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 ¹	█ zł ²	2 719,72 zł	

¹⁾ Oszacowanie na podstawie kosztu terapii barycynyb, ²⁾ Oszacowanie na podstawie kosztu terapii tofacytynyb

Xeljanz (tofacytynyb)

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

6 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono poniżej (Tabela 17).

Tabela 18. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe terapii Xeljanz	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	Dane od Wnioskodawcy
Koszty jednostkowe komparatorów	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 5)	dane NFZ (DGL 28/03/2022) oraz wyniki przetargów odnalezionych na portalu <i>platformazakupowa.pl</i>
Koszty podania leków	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 9)	zał. 1 do Zarządzenia prezesa NFZ (NFZ 43/2022)
Koszt kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym	338,00 zł	zał. 1 do Zarządzenia prezesa NFZ (NFZ 43/2022)
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	778,75 zł/rok	zał. 2 do Zarządzenia prezesa NFZ (NFZ 43/2022)
Koszty leczenia towarzyszącego	3,48 zł/tydz.	Oszacowanie własne
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 14)	W oparciu o miesięczne częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz kosztu hospitalizacji H87C i H87D (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Metodyka		
Komparatory	Terapie refundowane obecnie w ramach programu leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	APD Xeljanz 2022
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika i perspektywa wspólna płatnika i pacjenta	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	2 lata	AOTMiT 2016
Dyskontowanie	5% w drugim roku horyzontu analizy	AOTMiT 2016

6.2 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

Xeljanz (tofacetynyb)

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

wydatków całkowitych w porównywanych scenariuszach, wydatków inkrementalnych, a także prognozowanej kwoty refundacji leku Xeljanz.

Scenariusze analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
I	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	Założenie własne (testowanie wpływu obniżenia ceny komparatorów na wyniki)
II	Koszty podania leków zgodnie ze schematem dawkowania	Patrz: Rozdział 5.8	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.
III	Koszty terapii towarzyszących i leczenia SAEs	Uwzględnione	Pominięte	Założenie własne (testowanie wpływu braku zastosowania terapii towarzyszących oraz braku wystąpienia zdarzeń niepożądanych na wyniki)
IV	Horyzont czasowy	24 miesiące	12 miesięcy	Ocena kosztów terapii uwzględniająca różnice w dawkowaniu w fazie inicjacji leczenia i fazie leczenia podtrzymującego.
V	Dyskontowanie kosztów	Koszty: 5%	Koszty: 0%	Na podstawie wytycznych AOTMiT 2016

Ograniczony zakres analizy spowodowany jest faktem, że część parametrów kosztowych ma stałą wartość, wynikającą z wyceny katalogowej płatnika, np. koszty podania leków, czy koszty diagnostyki i monitorowania leczenia (ryczałt diagnostyczny).

7 Walidacja modelu

7.1.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

Xeljanz (tofacetynyb)

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel 2019).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

7.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia tofacytynibem w leczeniu pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. W wyniku przeglądu nie odnaleziono badań ekonomicznych spełniających kryteria włączenia – szczegółowy opis znajduje się w Rozdziale 4.

7.1.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów bez oceny wyników zdrowotnych), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było uzasadnione.

8 Wyniki analizy podstawowej

8.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

8.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla porównania tofacytynibu (Xeljanz) i komparatorów: upadacytynib oraz adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab oraz ważony udziałami z 2021 roku średni koszt obecnie refundowanych nowych terapii, przedstawiono w poniższej tabeli. Jako horyzont czasowy terapii przyjęto 24 miesiące, dyskontując koszt drugiego roku leczenia na poziomie 5%.

Tabela 20. Analiza minimalizacji kosztów, TOF vs UPA, TOF vs ADA, TOF vs CER, TOF vs ETA, TOF vs GOL, TOF vs INF, TOF vs IKS, TOF vs SEK, TOF vs nowe terapie; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

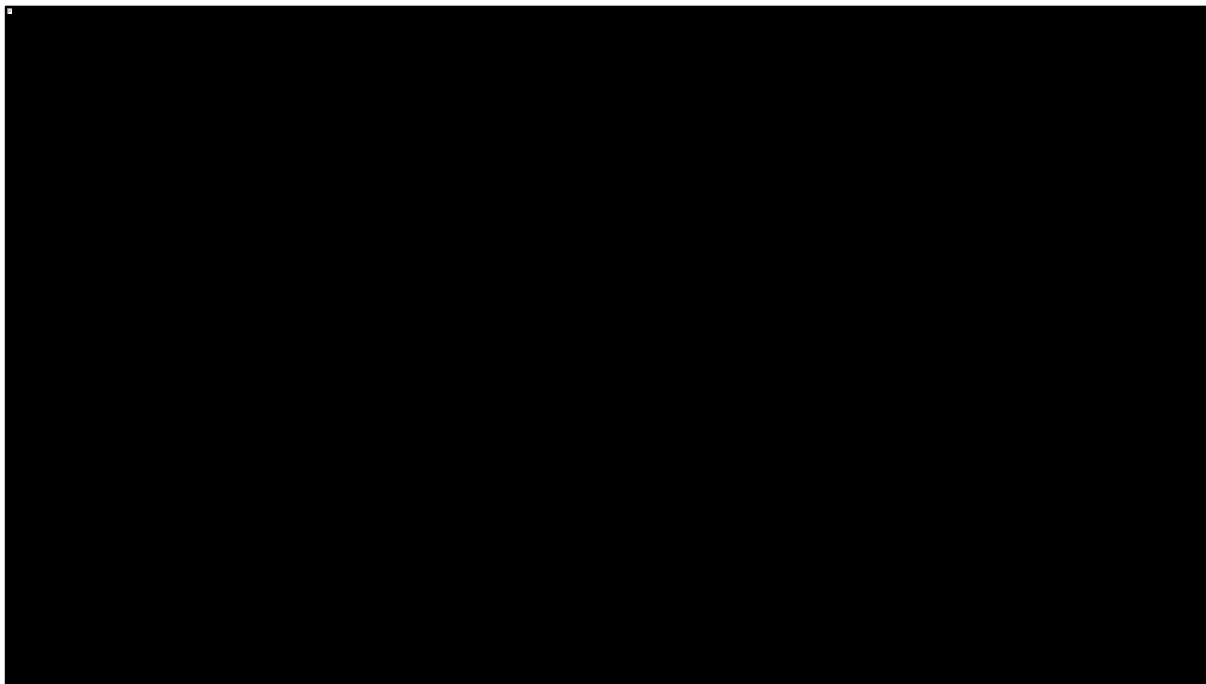
Terapia	Koszty terapii jednego pacjenta	Różnica kosztów tofacytynib vs komparator
tofacytynib	████████ zł	-
upadacytynib	████████	██████
adalimumab	12 853,72 zł	████████
certolizumab pegol	50 424,01 zł	████████
etanercept	25 690,52 zł	████████
golimumab	76 110,99 zł	████████
infliksymab	28 860,52 zł	████████
iksekizumab	69 895,24 zł	████████
sekukinumab	46 084,87 zł	████████
Nowe terapie	65 120,65 zł	████████

Średni całkowity koszt leczenia dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie nie była wystarczająca oszacowano na ██████████ zł dla tofacytynibu. Koszt leczenia produktem Xeljanz jest równy kosztowi stosowania upadacytynibu, niższy o ███████ tys. zł w porównaniu do leczenia golimumabem, niższy o ██████████ zł od kosztu iksekizumabu, a także w porównaniu z średnim kosztem nowych terapii ZZSK (████████ zł). W porównaniu z pozostałymi terapiami koszt leczenia tofacytynibem okazał się wyższy, przy czym największą różnicę uzyskano w porównaniu z adalimumabem, gdzie różnica wynosi ██████████ zł. Na poniższym wykresie przedstawiono procentowo różnicę kosztów TOF w porównaniu z poszczególnymi komparatorami.

Xeljanz (tofacytynib)

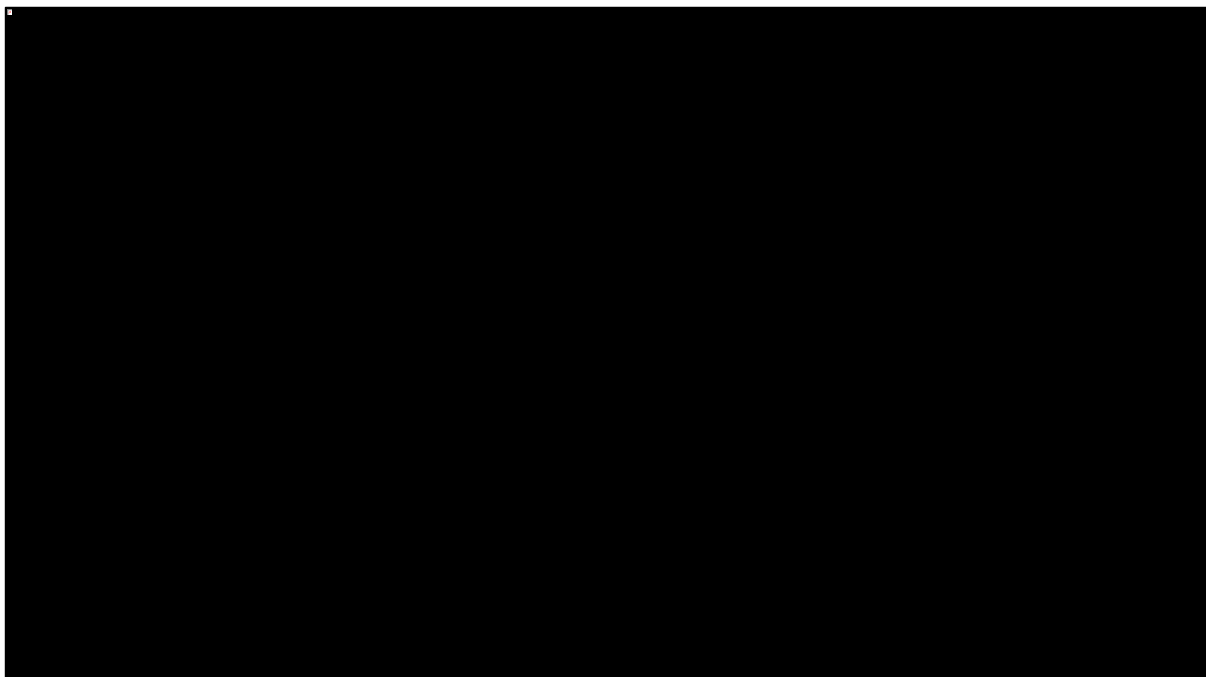
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 2. Różnice kosztów porównywanych terapii; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.



Zakres zmian kosztu leczenia jednego pacjenta z czynną postacią ZZSK po zastąpieniu obecnie refundowanych terapii tofacytynibem wynosi od [REDAKTOWANE]. Poniżej zaprezentowano odrębnie poszczególne kategorie kosztowe dla ocenianych interwencji.

Wykres 3. Koszty składowe porównywanych terapii; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.



Xeljanz (tofacytynib)

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

Szczegółową strukturę kosztów ocenianych terapii przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 21. Szczegółowa struktura kosztów w CMA; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Terapia	Kwalifikacja	Podanie	Składowa kosztu			
			Lek	Diagnostyka i monitorowanie	Koszty towarzyszące	Działania niepożądane
tofacytynib	338,00 zł	2 627,48 zł	████████	1 519,74 zł	353,22 zł	191,66 zł
upadacytynib	338,00 zł	2 627,48 zł	████████	1 519,74 zł	353,22 zł	191,66 zł
adalimumab	338,00 zł	2 627,48 zł	7 915,91 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	99,38 zł
certolizumab pegol	338,00 zł	2 627,48 zł	45 450,70 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	134,87 zł
etanercept	338,00 zł	2 627,48 zł	20 752,70 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	99,38 zł
golimumab	338,00 zł	2 627,48 zł	71 180,28 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	92,28 zł
infliksymab	338,00 zł	8 066,75 zł	18 426,65 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	156,16 zł
iksekizumab	338,00 zł	2 627,48 zł	64 921,93 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	134,87 zł
sekukinumab	338,00 zł	2 627,48 zł	41 111,56 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	134,87 zł
Nowe terapie	338,22 zł	2 627,48 zł	60 165,84 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	116,14 zł

Główna różnica między ocenianymi terapiami generowana jest przez składową kosztów lekowych. Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę zaproponowany instrument dzielenia ryzyka tofacytynibu, jego koszt jest niższy w porównaniu z golimumabem (o ok. ██████ zł) i iksekizumabem (o ok. ██████ zł), a także uśrednionym kosztem nowych terapii (████████ zł), a w pozostałych przypadkach przekracza koszt zastosowania komparatorów. Koszty kwalifikacji, podania oraz diagnostyki i monitorowania oraz koszt leczenia towarzyszącego są identyczne dla wszystkich terapii poza infliksymabem (TOF generuje oszczędności w wysokości ██████ zł/pacjent), który podawany jest dożylnie. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tofacytynibem był nieco wyższy w porównaniu z komparatorami, przy czym największą różnicę uzyskano w porównaniu z golimumabem (+99,38 zł/pacjent).

W analizie rozważano również koszt upadacytynibu na poziomie dziennego kosztu barycycynibu (BAR), stosowanego w leczeniu RZS.

Tabela 22. Analiza minimalizacji kosztów, TOF vs UPA; analiza dodatkowa, z uwzględnieniem RSS.

Terapia	Koszty terapii jednego pacjenta	Różnica kosztów tofacytynib vs komparator
tofacytynib	████████	-
upadacytynib (koszt jak BAR)	58 813,68 zł	████████
upadacytynib (koszt jak TOF)	████████	████████

Xeljanz (tofacytynib)

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

W wariancie z uwzględnieniem RSS, tofacytynib w porównaniu z UPA jest terapią [REDACTED].

8.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla porównania tofacytynibu (Xeljanz) i przyjętych komparatorów, przedstawiono w poniższej tabeli. Jako horyzont czasowy terapii przyjęto 24 miesiące, dyskontując koszt drugiego roku leczenia na poziomie 5%.

Tabela 23. Analiza minimalizacji kosztów, TOF vs UPA, TOF vs ADA, TOF vs CER, TOF vs ETA, TOF vs GOL, TOF vs INF, TOF vs IKS, TOF vs SEK, TOF vs nowe terapie; analiza podstawowa, bez RSS.

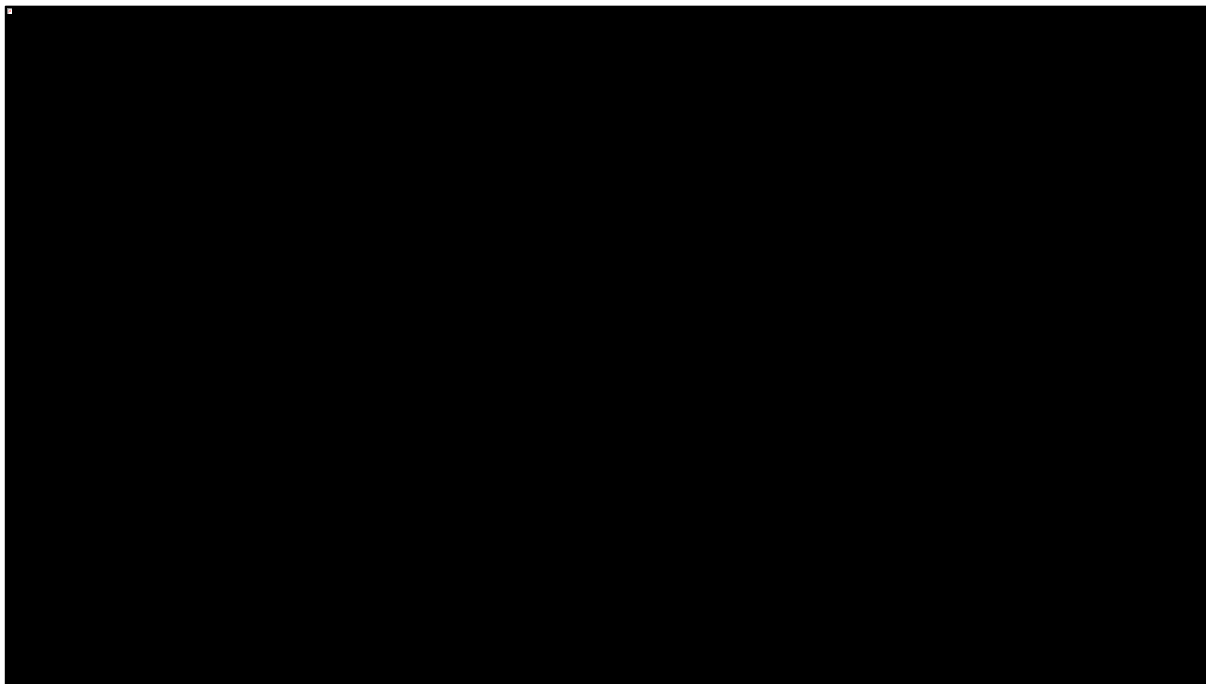
Terapia	Koszty terapii jednego pacjenta	Różnica kosztów tofacytynib vs komparator
tofacytynib	[REDACTED]	-
upadacytynib	[REDACTED]	[REDACTED]
adalimumab	12 853,72 zł	[REDACTED]
certolizumab pegol	50 424,01 zł	[REDACTED]
etanercept	25 690,52 zł	[REDACTED]
golimumab	76 110,99 zł	[REDACTED]
infliksymab	28 860,52 zł	[REDACTED]
iksekizumab	69 895,24 zł	[REDACTED]
sekukinumab	46 084,87 zł	[REDACTED]
Nowe terapie	65 120,65 zł	[REDACTED]

Średni całkowity koszt leczenia dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie nie była wystarczająca oszacowano na [REDACTED] zł dla tofacytynibu (bez uwzględnienia RSS). Koszt leczenia produktem Xeljanz jest wyższy od wszystkich kosztów komparatorów [REDACTED] zł. Na poniższym wykresie przedstawiono procentowo różnicę kosztów TOF w porównaniu z poszczególnymi komparatorami.

Xeljanz (tofacytynib)

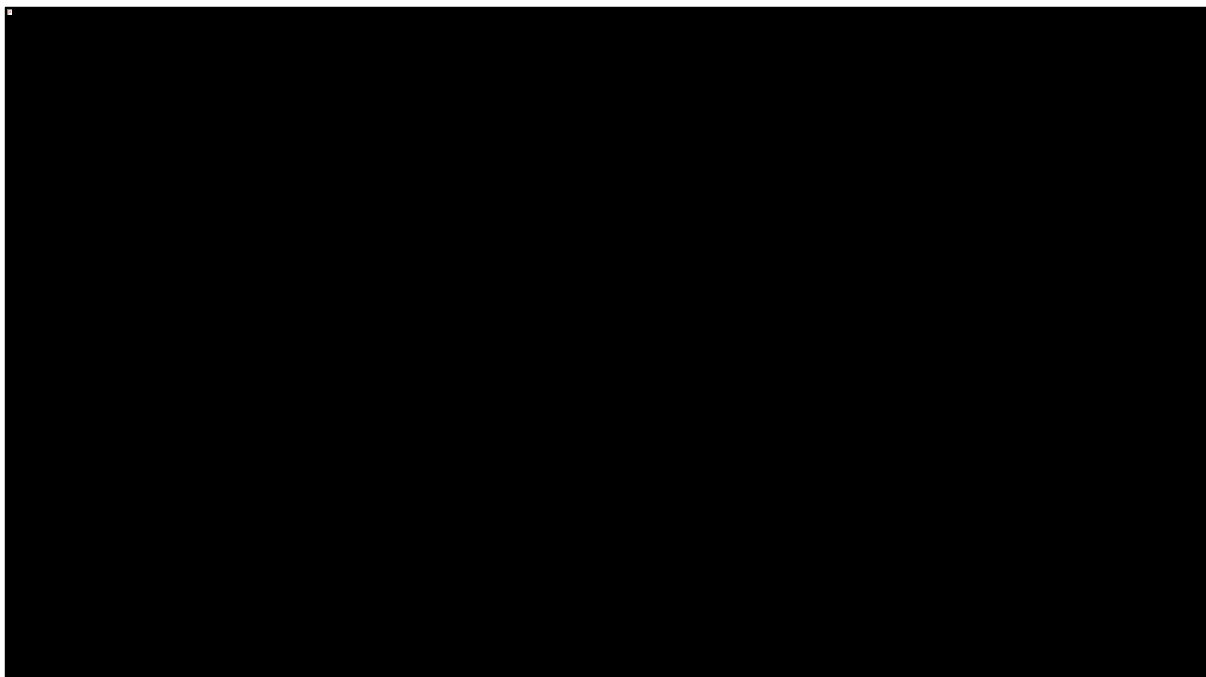
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wykres 4. Różnice kosztów porównywanych terapii; analiza podstawowa, bez RSS.



Zakres zmian kosztu leczenia jednego pacjenta z czynną postacią ZZSK po zastąpieniu obecnie refundowanych terapii tofacytynibem wynosi od [redacted]. Poniżej zaprezentowano odrębnie poszczególne kategorie kosztowe dla ocenianych interwencji.

Wykres 5. Koszty składowe porównywanych terapii; analiza podstawowa, bez RSS.



Xeljanz (tofacytynib)

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

Szczegółową strukturę kosztów ocenianych terapii przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 24. Szczegółowa struktura kosztów w CMA; analiza podstawowa, bez RSS.

Terapia	Kwalifikacja	Podanie	Składowa kosztu			
			Lek	Diagnostyka i monitorowanie	Koszty towarzyszące	Działania niepożądane
tofacytynib	338,00 zł	2 627,48 zł	████████	1 519,74 zł	353,22 zł	191,66 zł
upadacytynib	338,00 zł	2 627,48 zł	████████	1 519,74 zł	353,22 zł	191,66 zł
adalimumab	338,00 zł	2 627,48 zł	7 915,91 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	99,38 zł
certolizumab pegol	338,00 zł	2 627,48 zł	45 450,70 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	134,87 zł
etanercept	338,00 zł	2 627,48 zł	20 752,70 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	99,38 zł
golimumab	338,00 zł	2 627,48 zł	71 180,28 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	92,28 zł
infliksymab	338,00 zł	8 066,75 zł	18 426,65 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	156,16 zł
iksekizumab	338,00 zł	2 627,48 zł	64 921,93 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	134,87 zł
sekukinumab	338,00 zł	2 627,48 zł	41 111,56 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	134,87 zł
Nowe terapie	338,22 zł	2 627,48 zł	60 165,84 zł	1 519,74 zł	353,22 zł	116,14 zł

Podobnie jak w wariancie z uwzględnieniem RSS, główna różnica między ocenianymi terapiami generowana jest przez składową kosztów lekowych.

W analizie rozważano również koszt upadacytynibu na poziomie dziennego kosztu barycyny (BAR), stosowanego w leczeniu RZS.

Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów, TOF vs UPA; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS.

Terapia	Koszty terapii jednego pacjenta	Różnica kosztów tofacytynib vs komparator
tofacytynib	████████ zł	-
upadacytynib (koszt jak BAR)	58 813,68 zł	████████ zł
upadacytynib (koszt jak TOF)	████████ zł	████████ zł

W wariancie bez uwzględnienia RSS, tofacytynib w porównaniu z UPA jest terapią ██████████.

8.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych

Xeljanz (tofacytynib)

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

opakowań produktu Xeljanz 5 mg tak, aby koszt terapii tofacytynibem był równy kosztowi terapii odpowiednim komparatorem (inkrementalny koszt między porównywanymi technologiami wynoszący 0 zł).

Ze względu na charakter proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (), ceny progowe uzyskane w wariantach z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS są identyczne, w związku z czym wyniki analizy progowej przedstawiono łącznie dla obu wariantów – szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy progowej ceny netto produktu Xeljanz, analiza podstawowa.

Komparator	Cena netto	Cena brutto
Upadacytynib		
Adalimumab		
Certolizumab		
Etanercept		
Golimumab		
Infliksymab		
Iksekizumab		
Sekukinumab		
Nowe terapie		

Najniższa progowa cena netto leku Xeljanz 5 mg w analizie podstawowej wynosi zł brutto w porównaniu z adalimumabem. W zestawieniu z uśrednionym kosztem nowych terapii progowa cena netto wynosi zł brutto .

Poniżej przedstawiono również wyniki analizy progowej dla porównania z upadacytynibem, przy uwzględnieniu różnych wariantów kosztów tego leku.

Tabela 27. Wyniki analizy progowej ceny netto produktu Xeljanz – komparatory dodatkowe.

Komparator	Cena netto	Cena brutto
upadacytynib (koszt jak TOF)		
upadacytynib (koszt jak BAR)		

Oszacowane ceny progowe leku Xeljanz w ramach porównań dodatkowych również są identyczne w wariantach z i bez uwzględnienia RSS dla TOF.

W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, gdyż nie odnaleziono badania z randomizacją dowodzącego wyższości tofacytynibu nad refundowanymi

Xeljanz (tofacytynib)

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

komparatorami. W związku z tym w poniższej tabeli zaprezentowano wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

Tabela 28. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Punkt Rozporządzenia (§5. ust. 6.)	Obliczenia	Komentarz																																								
1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	██████████	Patrz: Tabela 20																																								
2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	<p>Oszacowanie liczby lat życia skorygowanych o jakość:</p> <ul style="list-style-type: none"> • horyzont czasowy dla kosztów i efektów: 2 lata; • przeżycie 1 pacjenta (zdyskontowane – 3,5% w 2 roku): 1,97 roku; • użyteczność: 0,494; <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>QALY</th> <th>Koszty</th> <th>współczynnik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Upadacytynib</td> <td>0,974 QALY</td> <td>██████████ zł</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>0,974 QALY</td> <td>12 853,72 zł</td> <td>13 200</td> </tr> <tr> <td>Certolizumab</td> <td>0,974 QALY</td> <td>50 424,01 zł</td> <td>51 782</td> </tr> <tr> <td>Etanercept</td> <td>0,974 QALY</td> <td>25 690,52 zł</td> <td>26 382</td> </tr> <tr> <td>Golimumab</td> <td>0,974 QALY</td> <td>76 110,99 zł</td> <td>78 161</td> </tr> <tr> <td>Inflixymab</td> <td>0,974 QALY</td> <td>28 860,52 zł</td> <td>29 638</td> </tr> <tr> <td>Iksekizumab</td> <td>0,974 QALY</td> <td>69 895,24 zł</td> <td>71 777</td> </tr> <tr> <td>Sekukinumab</td> <td>0,974 QALY</td> <td>46 084,87 zł</td> <td>47 326</td> </tr> <tr> <td>Aktualna praktyka</td> <td>0,974 QALY</td> <td>65 120,65 zł</td> <td>66 874</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • terapia z najkorzystniejszym współczynnikiem koszty/efekty: adalimumab. 		QALY	Koszty	współczynnik	Upadacytynib	0,974 QALY	██████████ zł	██████████	Adalimumab	0,974 QALY	12 853,72 zł	13 200	Certolizumab	0,974 QALY	50 424,01 zł	51 782	Etanercept	0,974 QALY	25 690,52 zł	26 382	Golimumab	0,974 QALY	76 110,99 zł	78 161	Inflixymab	0,974 QALY	28 860,52 zł	29 638	Iksekizumab	0,974 QALY	69 895,24 zł	71 777	Sekukinumab	0,974 QALY	46 084,87 zł	47 326	Aktualna praktyka	0,974 QALY	65 120,65 zł	66 874	<p>Użyteczność dla pacjentów z ZZSK (wyjściowe charakterystyki zgodne z badaniem rejestracyjnym TOF – <i>Deodhar 2021</i>: BASDAI = 6,45, BASFI = 5,85, odsetek mężczyzn = 83,3%, średni wiek = 41,1 lat) oszacowano zgodnie z algorytmem wykorzystanym w ocenie agencji NICE dla sekukinumabu w tym wskazaniu (<i>NICE TA407</i>): „Utility = 0.9610 – 0.0442 * BASDAI – 0.0330 * BASFI – 0.0111 * Sex [1=male, 0=female] + 0.0005 * Age”</p>
	QALY	Koszty	współczynnik																																							
Upadacytynib	0,974 QALY	██████████ zł	██████████																																							
Adalimumab	0,974 QALY	12 853,72 zł	13 200																																							
Certolizumab	0,974 QALY	50 424,01 zł	51 782																																							
Etanercept	0,974 QALY	25 690,52 zł	26 382																																							
Golimumab	0,974 QALY	76 110,99 zł	78 161																																							
Inflixymab	0,974 QALY	28 860,52 zł	29 638																																							
Iksekizumab	0,974 QALY	69 895,24 zł	71 777																																							
Sekukinumab	0,974 QALY	46 084,87 zł	47 326																																							
Aktualna praktyka	0,974 QALY	65 120,65 zł	66 874																																							
3) kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	Urzędowa cena zbytu TOF wynosi ██████████ zł/opakowanie.	Obliczono na podstawie ceny progowej brutto ██████████ zł, odejmując marżę hurtową w wysokości 5%.																																								

Oszacowana cena netto leku Xeljanz wynosi ██████████ zł i jej wartość jest taka sama w wariacie z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

9 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 5 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartość jednego z parametrów modelu, celem sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy.

Xeljanz (tofacytynib)

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

Do testowanych parametrów należały: ceny jednostkowe komparatorów, koszt podania leków, koszty terapii towarzyszących i zdarzeń niepożądanych, a także długość horyzontu czasowego i stopa dyskontowa. Szczegółowe zestawienie zostało przedstawione w Rozdziale 6.2.

9.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) ze zdefiniowanymi komparatorami, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii.

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów
		tofacytynib	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator		
Upadacytynib	0					-
	I					
	II					
	III					
	IV					
	V					
Adalimumab	0			12 854 zł		-
	I			12 062 zł		
	II			15 609 zł		
	III			12 401 zł		
	IV			6 887 zł		
	V			13 176 zł		
Certolizumab	0			50 424 zł		-
	I			45 879 zł		
	II			52 126 zł		
	III			49 936 zł		
	IV			26 512 zł		
	V			51 699 zł		
Etanercept	0			25 691 zł		-
	I			23 615 zł		
	II			34 147 zł		
	III			25 238 zł		
	IV			13 488 zł		
	V			26 327 zł		

Xeljanz (tofacytynib)

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

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów
		tofacytynib	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator		
Golimumab	0			76 111 zł		-
	I			68 993 zł		
	II			76 018 zł		
	III			75 665 zł		
	IV			38 996 zł		
	V			77 983 zł		
Infliksymab	0			28 861 zł		-
	I			27 018 zł		
	II			28 861 zł		
	III			28 351 zł		
	IV			15 764 zł		
	V			29 592 zł		
Iksekizumab	0			69 895 zł		-
	I			63 403 zł		
	II			70 116 zł		
	III			69 407 zł		
	IV			38 398 zł		
	V			71 600 zł		
Sekukinumab	0			46 085 zł		-
	I			41 974 zł		
	II			46 316 zł		
	III			45 597 zł		
	IV			26 107 zł		
	V			47 100 zł		
Nowe terapie	0			65 121 zł		-
	I			59 104 zł		
	II			65 369 zł		
	III			64 651 zł		
	IV			34 583 zł		
	V			66 696 zł		

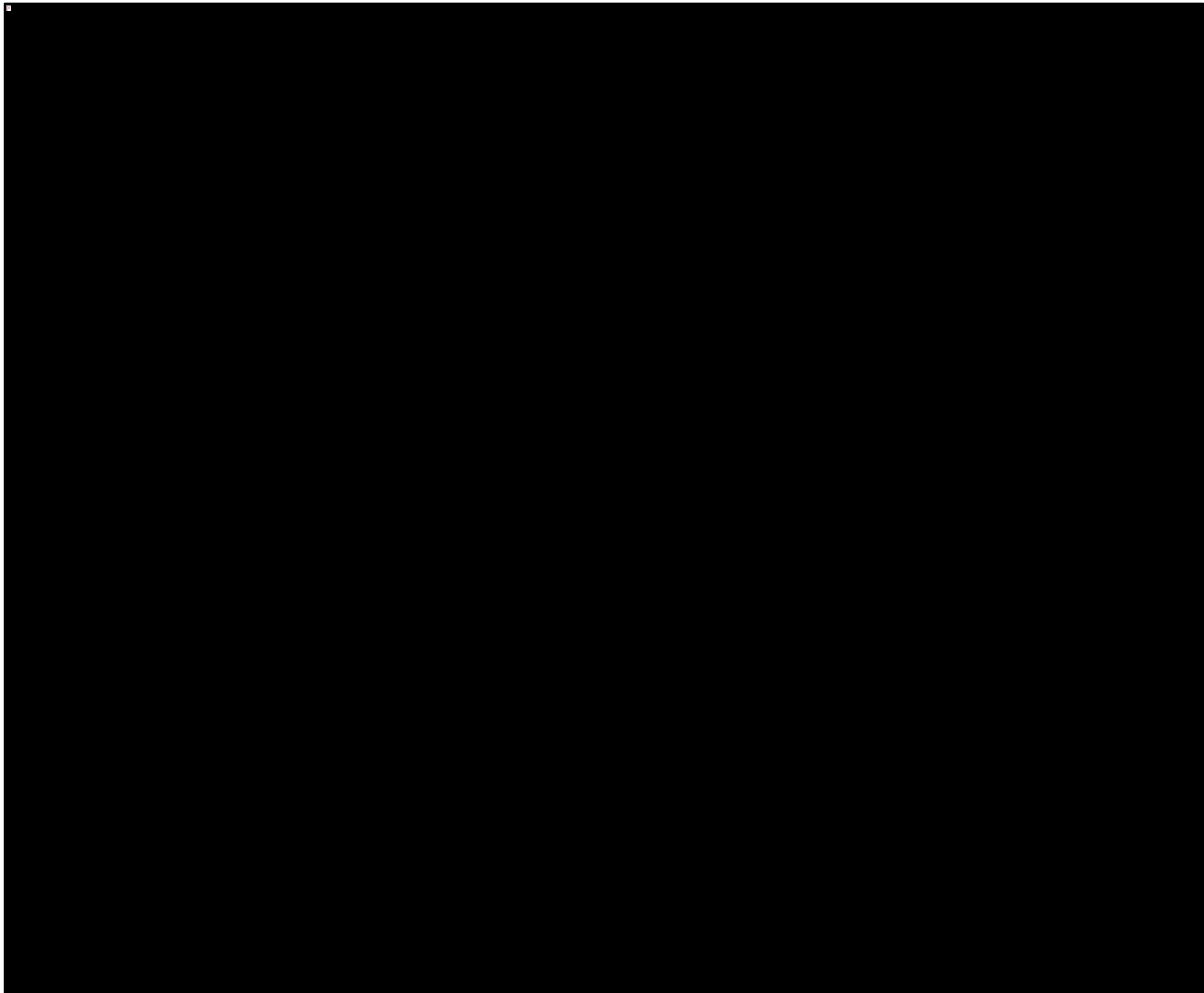
* nie można obliczyć – zmiana wnioskowania.

Wysokość kosztów inkrementalnych zobrazowano graficznie 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 6. Koszty inkrementalne – wariant z uwzględnieniem RSS.

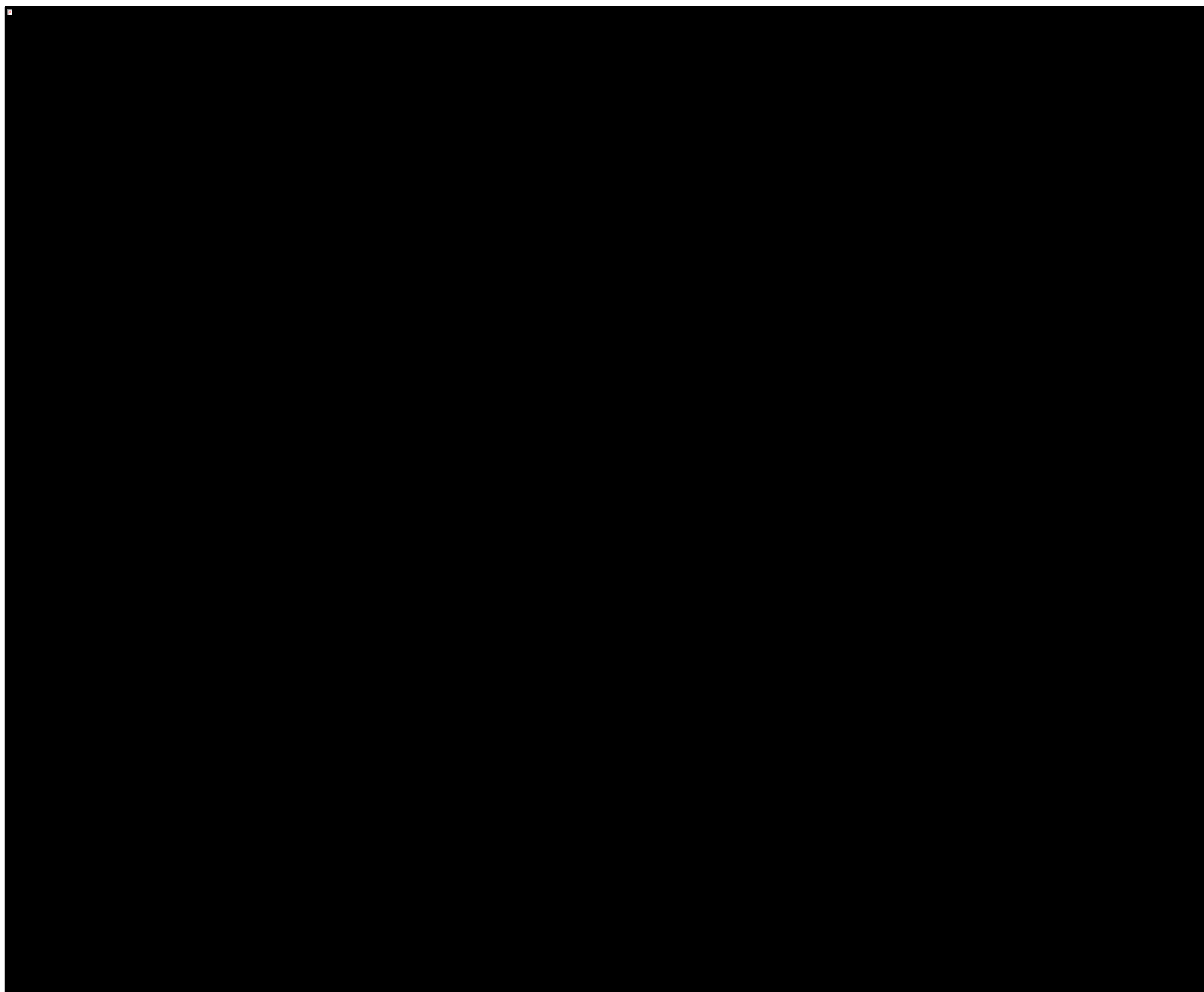


Na poniższym wykresie zaprezentowano zmianę kosztów inkrementalnych w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego.

Xeljanz (tofacytytib)

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

Wykres 7. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – z uwzględnieniem RSS.



Zakres zmian kosztów inkrementalnych różni się dla poszczególnych komparatorów. Największą rozpiętość zmian wyników w analizie wrażliwości odnotowano w przypadku porównania z certolizumabem (■) a najniższą w porównaniu z upadacytynibem, ■.

9.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) ze zdefiniowanymi komparatorami, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii.

Xeljanz (tofacytynib)

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

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów
		tofacytynib	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator		
Upadacytynib	0					-
	I					
	II					
	III					
	IV					
	V					
Adalimumab	0			12 854 zł		-
	I			12 062 zł		
	II			15 609 zł		
	III			12 401 zł		
	IV			6 887 zł		
	V			13 176 zł		
Certolizumab	0			50 424 zł		-
	I			45 879 zł		
	II			52 126 zł		
	III			49 936 zł		
	IV			26 512 zł		
	V			51 699 zł		
Etanercept	0			25 691 zł		-
	I			23 615 zł		
	II			34 147 zł		
	III			25 238 zł		
	IV			13 488 zł		
	V			26 327 zł		
Golimumab	0			76 111 zł		-
	I			68 993 zł		
	II			76 018 zł		
	III			75 665 zł		
	IV			38 996 zł		
	V			77 983 zł		
Infliksymab	0			28 861 zł		-
	I			27 018 zł		
	II			28 861 zł		
	III			28 351 zł		
	IV			15 764 zł		
	V			29 592 zł		
Iksekizumab	0			69 895 zł		-
	I			63 403 zł		
	II			70 116 zł		
	III			69 407 zł		
	IV			38 398 zł		
	V			71 600 zł		

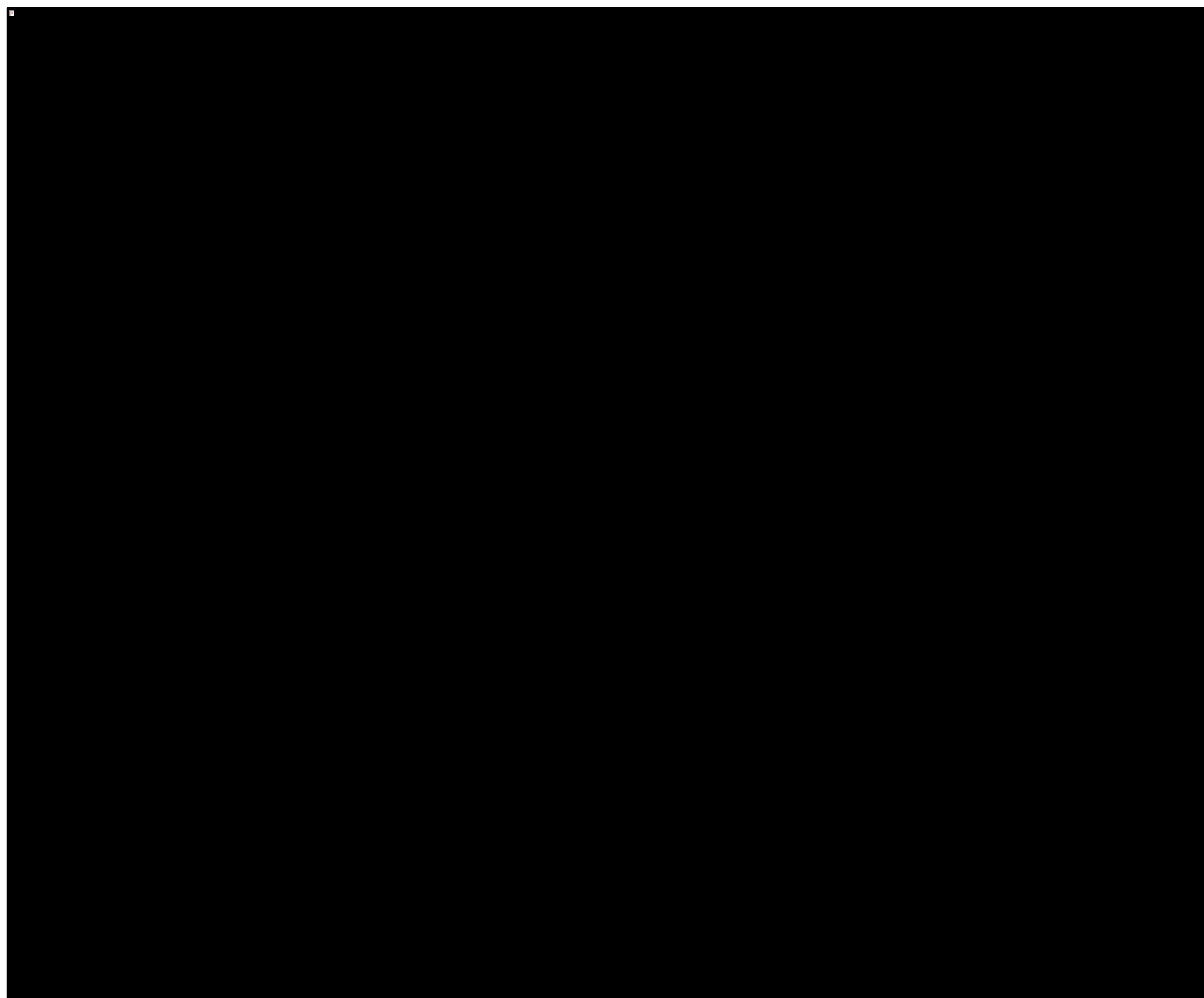
Xeljanz (tofacytynib)

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

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów
		tofacytynib	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator		
Sekukinumab	0			46 085 zł		-
	I			41 974 zł		
	II			46 316 zł		
	III			45 597 zł		
	IV			26 107 zł		
	V			47 100 zł		
Nowe terapie	0			65 121 zł		-
	I			59 104 zł		
	II			65 369 zł		
	III			64 651 zł		
	IV			34 583 zł		
	V			66 696 zł		

Wysokość kosztów inkrementalnych zobrazowano graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 8. Koszty inkrementalne – wariant bez uwzględnienia RSS.

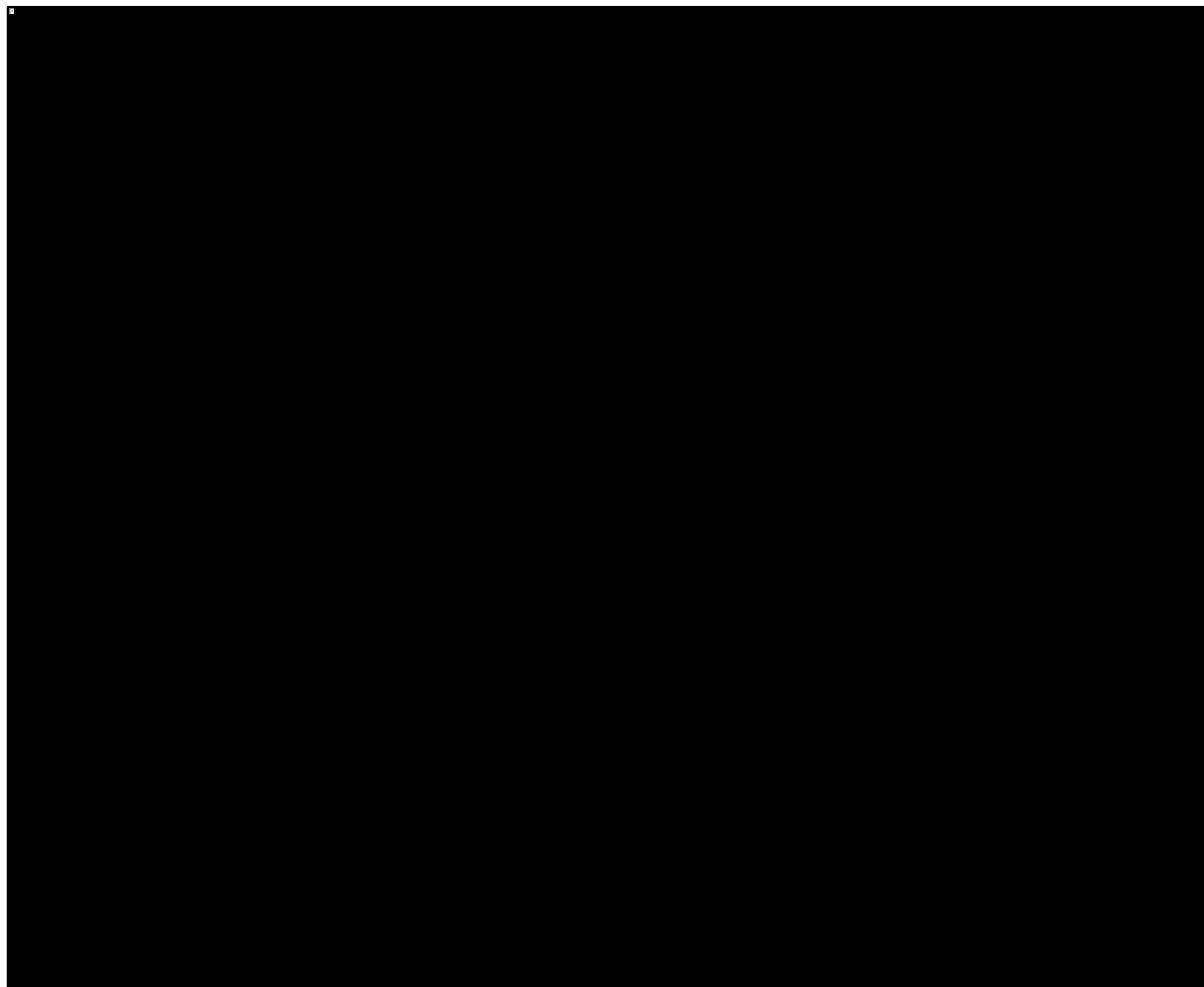


Xeljanz (tofacytynib)

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

Na poniższym wykresie zaprezentowano zmianę kosztów inkrementalnych w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego.

Wykres 9. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – bez uwzględnienia RSS.



Podobnie jak w przypadku wariantu uwzględniającym RSS, zakres zmian kosztów inkrementalnych różni się dla poszczególnych komparatorów. Największą rozpiętość zmian wyników w analizie wrażliwości odnotowano w przypadku porównania z golimumabem (██████████), a najniższą w porównaniu TOF vs ADA (██████████).

9.3 Wyniki analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń ceny progowej leku Xeljanz w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Xeljanz (tofacytytib)

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

Tabela 31. Ceny progowe produktu Xeljanz w poszczególnych wariantach analizy, z uwzględnieniem RSS.

Komparator	Scenariusz	Cena progowa produktu Xeljanz	
		Cena netto	Cena brutto
Upadacytynib	0	██████	██████
	I	██████	██████
	II	██████	██████
	III	██████	██████
	IV	██████	██████
	V	██████	██████
Adalimumab	0	██████	██████
	I	██████	██████
	II	██████	██████
	III	██████	██████
	IV	██████	██████
	V	██████	██████
Certolizumab	0	██████	██████
	I	██████	██████
	II	██████	██████
	III	██████	██████
	IV	██████	██████
	V	██████	██████
Etanercept	0	██████	██████
	I	██████	██████
	II	██████	██████
	III	██████	██████
	IV	██████	██████
	V	██████	██████
Golimumab	0	██████	██████
	I	██████	██████
	II	██████	██████
	III	██████	██████
	IV	██████	██████
	V	██████	██████
Infliksymab	0	██████	██████
	I	██████	██████

Xeljanz (tofacytynib)

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

Komparator	Scenariusz	Cena progowa produktu Xeljanz	
		Cena netto	Cena brutto
	II	██████	██████
	III	██████	██████
	IV	██████	██████
	V	██████	██████
	0	██████	██████
Iksekizumab	I	██████	██████
	II	██████	██████
	III	██████	██████
	IV	██████	██████
	V	██████	██████
Sekukinumab	0	██████	██████
	I	██████	██████
	II	██████	██████
	III	██████	██████
	IV	██████	██████
Nowe terapie	V	██████	██████
	0	██████	██████
	I	██████	██████
	II	██████	██████
	III	██████	██████
	IV	██████	██████
	V	██████	██████

Ceny progowe wnioskowanego leku w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, są identyczne jak w wariantcie z uwzględnieniem RSS, co wynika z przyjęcia mechanizmu rabatowego.

10 Ograniczenia analizy

Ceny efektywne komparatorów

Założenia dotyczące kosztów jednostkowych komparatorów dla tofacytynibu oparto na dwóch źródłach: danych NFZ podawanych w komunikatach DGL dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 20/04/2022) – dla ADA, ETA i INF, a także portalu platformazakupowa.pl, na którym odnaleziono dokumentację przetargową

Xeljanz (tofacytynib)

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

dotyczącą pozostałych leków. Poza tym, w przypadku komparatora dodatkowego, upadacytynibu, wykorzystano dane z komunikatu DGL o wysokości kwot refundacji poszczególnych produktów w 2021 r. oraz dane z uchwał Rady NFZ na temat łącznych liczb zrefundowanych jednostek (mg) poszczególnych leków w programach lekowych w tym samym okresie. Oszacowane w ten sposób koszty jednostkowe dla ADA, ETA i INF wydają się być wiarygodne, choć należy mieć na uwadze ich zmienność w kolejnych miesięcznych komunikatach DGL. Natomiast w przypadku pozostałych leków oszacowania kosztów jednostkowych są obciążone niepewnością, gdyż pochodzą z publikowanych danych przetargowych dla pojedynczych ośrodków. Nie ma więc pewności, czy są one wystarczająco reprezentatywne dla całego kraju. Dodatkowo, tego rodzaju dane nie uwzględniają ewentualnych mechanizmów RSS, innych niż prosty mechanizm rabatowy. Z drugiej jednak strony, obserwowano niewielką zmienność cen jednostkowych analizowanych leków w okresie przynajmniej kilku ostatnich miesięcy. Ponieważ oszacowanie rzeczywistych kosztów konkurencyjnych terapii zawsze jest utrudnione ze względu na niejawność cen efektywnych poszczególnych produktów, wydaje się jednak, że zastosowana metodologia pozwala na możliwie najdokładniejsze oszacowanie poszukiwanych kosztów jednostkowych komparatorów dla tofacytynibu.

Uwzględnienie dawkowania planowego

Ze względu na wysoką częstotliwość stosowania przynajmniej niektórych terapii (TOF oraz ETA, ADA, CER), wydaje się, że znaczenie dla przeprowadzonych obliczeń może mieć uwzględnienie rzeczywistego zużycia poszczególnych leków, na przykład poprzez wprowadzenie parametru RDI (*relative dose intensity*) odzwierciedlającego stosowanie się chorego do zaleconego schematu dawkowania. Z drugiej jednak strony, dokładne dane tego rodzaju są trudno dostępne i mogłyby być mało precyzyjne ze względu na zróżnicowany i potencjalnie długi możliwy okres leczenia poszczególnymi lekami. Oszacowanie RDI powinno być dostosowane do przyjętego horyzontu analizy, gdyż najprawdopodobniej wartość tego parametru zależy od czasu pozostawiania chorego na danej terapii, a także od drogi podania. Uznano, że w tej sytuacji optymalnym podejściem jest brak uwzględnienia RDI dla wszystkich uwzględnionych terapii, co może być podejściem konserwatywnym, szczególnie w przypadku tofacytynibu stosowanego codziennie.

Xeljanz (tofacytynib)

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

Koszty zdarzeń niepożądanych

Oszacowanie kosztów zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w sposób uproszczony, przyjmując dla każdego rodzaju zdarzenia tę samą wycenę odpowiadającą średniemu kosztowi dwóch świadczeń z katalogu JGP obejmujących hospitalizację chorego: H87C Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni i H87D Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni. Niemniej jednak, ze względu na stosunkowo niską częstość wyróżnionych zdarzeń niepożądanych, takie uproszczenie ma niewielkie znaczenie dla wyników analizy – średni koszt leczenia AEs wyniósł od 92,28 zł do 191,66 zł na pacjenta, w związku z czym różnice między porównywanymi terapiami nie przekraczały 100 zł w horyzoncie 2-letnim, co jest wartością zaniedbywalną.

Koszty leczenia towarzyszącego

W analizie uwzględniono koszty leczenia towarzyszącego (metotreksat, sulfasalazyna, prednizonu), zgodnie z metodyką badania *Deodhar 2021* i praktyką kliniczną – w przypadku niektórych pacjentów, mimo że odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, może ono być kontynuowane obok leczenia biologicznego w programie lekowym. Ponieważ dane dotyczące odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki z grupy DMARD nie były dostępne, przyjęto upraszczające założenie, że w przypadku wszystkich terapii odsetki te nie odbiegają od tych dla TOF. W tej sytuacji koszty leczenia towarzyszącego mają charakter kosztów nieróżniących, choć i tak ich wysokość (ok. 350 zł/pacjent) nie ma istotnego znaczenia dla wyników analizy.

11 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

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)” oraz „B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) (MZ 21/06/2022).

Xeljanz (tofacytynib)

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

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Xeljanz o leczenie pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

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.), które to są zgodne z wnioskowanymi kryteriami do leczenia tofacytynibem, komparatorami w niniejszej analizie są wszystkie wspomniane leki stosowane w programie B.36.: UPA (jako lek o zbliżonym mechanizmie działania) oraz ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS oraz SEK. Wśród wymienionych terapii można wyróżnić leki starszej generacji, dostępne już także w postaci produktów generycznych (ADA, ETA, INF) oraz leki nowsze, dla których płatnik zaakceptował wyższy poziom kosztów leczenia (CER, GOL, IKS, SEK). Ponieważ tofacytynib również jest nowym lekiem w rozważanym wskazaniu, w obliczeniach uwzględniono „uśredniony” komparator, którego koszt terapii obliczono jako średnią ważoną udziałami CER, GOL, IKS i SEK, nazywany dalej w analizie „Nowe terapie”. Przyjmując wzajemne udziały tych trzech terapii, zgodnie z danymi NFZ za 2021 rok (z równymi udziałami IKS i SEK), średni koszt przypadający na jednego pacjenta jest nieco wyższy niż koszt terapii z udziałem TOF. Oznacza to, że proponowane warunki cenowe TOF znajdują się na poziomie obecnie zaakceptowanym przez płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono następujące schematy stosowania wymienionych komparatorów: adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień, certolizumab pegol w dawce nasycającej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie, etanercept 50 mg s.c. raz w tygodniu lub 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu, golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu lub 50 mg s.c. przez pierwsze 3 podania a następnie od potwierdzenia braku odpowiedzi (najwcześniej od 4 podania) 100 mg s.c. (ale tylko u pacjentów o masie ciała > 100 kg), infliksymab 5 mg/kg mc. i.v. w tygodniach 0, 2 i 6, a następnie 5 mg/kg mc. i.v. co 6 do 8 tygodni, sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie comiesięcznie w dawce podtrzymującej 150 mg, a także iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie, upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o.

W związku z brakiem wykazania istotnych różnic w skuteczności klinicznej między tofacytynibem a zdefiniowanymi komparatorami (AKL *Xeljanz 2022*), w analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów. W ramach analizy uwzględniono m.in. koszty nabycia leków, koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu oraz koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych i leczeniem towarzyszącym.

Xeljanz (tofacytynib)

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

Głównym wynikiem analizy było porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją i komparatorami, z wyszczególnieniem kosztów substancji czynnych. W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xeljanz, wnioskowana interwencja jest terapią mniej kosztowną od golimumabu (średnie zdyskontowane oszczędności ██████████ zł/pacjenta w horyzoncie 2-letniej terapii) i iksekizumabu (oszczędność rzędu ██████████), a także od ważonego, średniego kosztu leczenia nowymi terapiami (oszczędność rzędu ██████████ zł/pacjent). TOF jest terapią droższą w porównaniu z pozostałymi komparatorami. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne, choć należy mieć na uwadze, iż ma ona ograniczony charakter ze względu na niewielką liczbę parametrów modelu, spośród których część ma wartość ściśle określoną wg taryfikatorów płatnika, w związku z czym nie jest obarczona niepewnością oszacowania.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania nie odnaleziono opracowań, spełniających przyjęte kryteria włączenia oraz których wyniki byłyby możliwe do porównania z wynikami niniejszej analizy. Przyczyną tego faktu jest dopiero niedawna (w 2021 r.) rejestracja tofacytynibu w leczeniu pacjentów chorych na ZZSK – ocena przez główne agencje HTA w innych krajach jest nadal w toku.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

Podsumowując, przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów ze względu na prostotę obliczeń i brak złożoności modelu obliczeniowego, pozwala w sposób przejrzysty na przedstawienie poziomu kosztów poszczególnych terapii stosowanych obecnie w leczeniu pacjentów z ZZSK, a także jak na ich tle prezentują się przewidywane koszty leczenia tofacytynibem.

12 Wnioski końcowe

Pacjenci z ZZSK charakteryzują się istotnie gorszą jakością życia związaną ze zdrowiem w porównaniu ze zdrowymi osobami (*Yang 2016*). Ważnym aspektem obciążającym dla pacjentów z ZZSK są zaburzenia snu (*Leverment 2017*). Najpopularniejszymi rodzajami zaburzeń snu są bezsenność, związane ze snem zaburzenia oddychania (bezdech senny), zaburzenia rytmu dobowego. Wykazano, że zaburzenia snu (w tym związane z jego jakością, wydajnością snu i stosowaniem leków nasennych) są bardziej rozpowszechnione u pacjentów z ZZSK w porównaniu z populacją ogólną, i występują szczególnie u pacjentów

z wysoką aktywnością choroby (Tymms 2022). W badaniu kwestionariuszowym prowadzonym wśród polskich pacjentów prawie 30% respondentów zgłosiło, że sztywność poranna trwa dłużej niż dwie godziny. Spośród wszystkich pacjentów 68% zgłaszało pewne (najwyższy odnotowany w badaniu stan) problemy z poruszaniem się, a 47% z opieką nad sobą (Malinowski 2015). Ból odczuwany w godzinach nocnych, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są częstą przyczyną depresji (Zimmermann-Górska 2021). Wszystkie te dolegliwości, nasilone szczególnie u pacjentów z aktywną postacią choroby wymagają nowoczesnego leczenia, a ponieważ ZZSK jest chorobą przewlekłą, szczególne znaczenie ma dostępność terapii o różnym mechanizmie działania.

Zastosowanie produktu leczniczego Xeljanz, w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS, jest tańszą opcją leczenia pacjentów z aktywną postacią ZZSK w porównaniu z golimumabem (różnica ██████████ zł/pacjent) i iksekizumabem (██████████), ale także w zestawieniu z uśrednionym kosztem nowych terapii, obejmującym certolizumab, golimumab, iksekizumab i sekukinumab (██████████ zł/pacjent). Koszt TOF w porównaniu do upadacetynybu jest identyczny m.in. ze względu na przyjęte założenia dot. ceny jednostkowej UPA, co w przypadku późniejszego zrefundowania TOF, spowoduje brak wpływu na wydatki płatnika publicznego. Natomiast koszt ten będzie niższy przy założeniu, że koszt UPA byłby na poziomie barycetynybu, refundowanego obecnie w populacji. W przypadku pozostałych terapii, szczególnie starszej generacji leków z grupy anty-TNF α , TOF pozostaje terapią droższą.

W przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS, koszt leczenia produktem Xeljanz jest wyższy od wszystkich uwzględnionych terapii. Należy jednak podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Xeljanz.

Objęcie refundacją tofacytynybu pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach leczenia pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Stanowi to bezpośrednią odpowiedź na apele pacjentów i środowiska lekarskiego o łatwiejszy dostęp do leczenia o odmiennym mechanizmie działania, niż terapie obecnie dostępne. Tofacytynyb odpowiada na te potrzeby pacjentów i klinicystów, ponieważ jest lekiem będącym przedstawicielem grupy inhibitorów kinaz Janusowych (JAK), które od lipca 2022 r. zostały objęte finansowaniem w rozważanym wskazaniu. Poszerzenie programu lekowego o kolejny lek w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentów z ZZSK, a to w dużej

Xeljanz (tofacytynyb)

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

mierze może przyczynić się m.in. do poprawy jakości ich życia poprzez poprawę funkcjonowania w życiu prywatnym i zawodowym.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu
[AUTORZY]	przygotowanie modelu obliczeniowego, opis metodyki, obliczenia, opis wyników, dyskusja
[AUTORZY]	przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych
[AUTORZY]	opis metodyki, opis wyników, korekta i formatowanie tekstu
[AUTORZY]	ocena jakości raportu, weryfikacja adaptacji raportu

13.2 Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r.

Tabela 32. Dane z przetargów na dostawy leków z 2022 r. dla CER, GOL, IKS i SEK (*platformazakupowa.pl*).

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot oferty	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę (1 op.)	Cena brutto / mg
CER	EZ/007/201/22 DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH DO PROGRAMÓW LEKOWYCH	https://platformazakupowa.pl/transakcja/582022	13.04.2022	Urtica	468	opak 2 amp x 200 mg	822 957 zł	1 758,46 zł	4,40 zł
GOL	EZ/007/201/22 DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH DO PROGRAMÓW LEKOWYCH	https://platformazakupowa.pl/transakcja/582022	13.04.2022	Ce-farm	216	opak a 50 mg	628 832 zł	2 911,26 zł	58,23 zł
IKS	ZP-22-039UN DOSTAWA LEKÓW 15	https://platformazakupowa.pl/transakcja/597942	21.04.2022	Urtica	140	opak 80 mg	332 499 zł	2 375,00 zł	29,69 zł
SEK	FZP.III-241/23/22 LEKI DO PROGRAMÓW LEKOWYCH	https://platformazakupowa.pl/transakcja/599448	11.05.2022	Urtica	10	opak 2 x amp-strz/wstrz a 150 mg	31 111 zł	3 111,15 zł	10,37 zł

Xeljanz (tofacytynib)

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

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Xeljanz.	17
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynyb) we wskazaniu do leczenia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa.	17
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu ZZSK – Pubmed.	19
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu ZZSK – Cochrane Library.	20
Tabela 5. Koszty jednostkowe ocenianych terapii.	27
Tabela 6. Schematy podawania uwzględnionych leków.	28
Tabela 7. Zużycie leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni).	28
Tabela 8. Łączny koszt leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni, bez dyskontowania).	29
Tabela 9. Świadczenia związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do NFZ 43/2022).	30
Tabela 10. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia w okresie 24 miesięcy.	30
Tabela 11. Wycena kosztu kwalifikacji do programu leczenia ZZSK (zał. 1 do NFZ 43/2022).	31
Tabela 12. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia ZZSK (zał.2 do NFZ 43/2022).	32
Tabela 13. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).	33
Tabela 14. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przebiegu ocenianych terapii.	34
Tabela 15. Udziały poszczególnych schematów.	34
Tabela 16. Zestawienie kosztów miesięcznych ocenianych terapii ZZSK (bez dyskontowania).	36
Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono poniżej (Tabela 17).	37
Tabela 18. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	37
Tabela 19. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	38
Tabela 20. Analiza minimalizacji kosztów, TOF vs UPA, TOF vs ADA, TOF vs CER, TOF vs ETA, TOF vs GOL, TOF vs INF, TOF vs IKS, TOF vs SEK, TOF vs nowe terapie; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	40
Tabela 21. Szczegółowa struktura kosztów w CMA; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	42
Tabela 22. Analiza minimalizacji kosztów, TOF vs UPA; analiza dodatkowa, z uwzględnieniem RSS.	42
Tabela 23. Analiza minimalizacji kosztów, TOF vs UPA, TOF vs ADA, TOF vs CER, TOF vs ETA, TOF vs GOL, TOF vs INF, TOF vs IKS, TOF vs SEK, TOF vs nowe terapie; analiza podstawowa, bez RSS.	43
Tabela 24. Szczegółowa struktura kosztów w CMA; analiza podstawowa, bez RSS.	45
Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów, TOF vs UPA; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS.	45
Tabela 26. Wyniki analizy progowej ceny netto produktu Xeljanz, analiza podstawowa.	46
Tabela 27. Wyniki analizy progowej ceny netto produktu Xeljanz – komparatory dodatkowe.	46

Tabela 28. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.....	47
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	48
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.....	52
Tabela 31. Ceny progowe produktu Xeljanz w poszczególnych wariantach analizy, z uwzględnieniem RSS.	55
Tabela 32. Dane z przetargów na dostawy leków z 2022 r. dla CER, GOL, IKS i SEK (<i>platformazakupowa.pl</i>).....	63

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Xeljanz.....	21
Wykres 2. Różnice kosztów porównywanych terapii; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	41
Wykres 3. Koszty składowe porównywanych terapii; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	41
Wykres 4. Różnice kosztów porównywanych terapii; analiza podstawowa, bez RSS.....	44
Wykres 5. Koszty składowe porównywanych terapii; analiza podstawowa, bez RSS.....	44
Wykres 6. Koszty inkrementalne – wariant z uwzględnieniem RSS.....	50
Wykres 7. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – z uwzględnieniem RSS.....	51
Wykres 8. Koszty inkrementalne – wariant bez uwzględnienia RSS.....	53
Wykres 9. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – bez uwzględnienia RSS.....	54

Piśmiennictwo

- AOTMIT 2016** Wytoczne 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/wytoczne-hta/>
- 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)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4231.37.2021. Data ukończenia: 30 września 2021 r.
- AOTMiT 76/2021** 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.
- APD Xeljanz 2022** Analiza problemu decyzyjnego: Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca. Aestimo, Kraków, 2022
- AWMSG 2021** AWMSG. Tofacitinib (Xeljanz®). Indication: Treatment of ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy. Date of issue: 09/12/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tofacitinib-xeljanz4/>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2022 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.
- ChPL Xeljanz** Charakterystyka produktu leczniczego Xeljanz. Aktualizacja opublikowana w dniu 14. grudnia 2021 r., dostępna on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>
Data ostatniego dostępu: 11.05.2022 r.
- Deodhar 2021** Deodhar A, Sliwinska-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.
- DGL 26/05/2022** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8208.html>
Data ostatniego dostępu: 01.06.2022 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [A21-165] Tofacitinib (ankylosierende Spondylitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung: 15.03.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-165.html>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2022 r.
- Kivitz 2018** Kivitz A, Wagner U, Dokoupilova E, Supronik J, Martin R, Talloczy, Z, Richards H, Porter B. Efficacy and Safety of Secukinumab 150mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Adis Journals*, 2018

Xeljanz (tofacytynib)

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

- Krueger 2020** Krueger K, Remstedt S, Thiele A, Hohenberger S. Golimumab improves patient-reported outcomes in daily practice of inflammatory rheumatic diseases in Germany. *J Comp Eff Res.* 2020 Aug;9(12):891-902.
- Leverment 2017** Leverment S, Clarke E, Wadeley A, Sengupta R. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2017;37(2):257-271.
- Malinowski 2015** Malinowski K, Kawalec P. The Association between Disease Activity and Quality of Life among Patients with Ankylosing Spondylitis in Polish Population. *Value In Health* 2015; 18: A335–A766.
- 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.
- MZ 21/06/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
- NCPE 2022** NCPE. Tofacitinib (Xeljanz®) for ankylosing spondylitis. HTA ID: 22005. Rapid review completed: 08/03/2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ncpe.ie/drugs/tofacitinib-xeljanz-for-ankylosing-spondylitis-hta-id-22005/>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2022 r.
- NFZ 43/2022** Zarządzenie nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r., zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-432022dgl,7510.html>
Data ostatniego dostępu: 11.05.2022 r.
- NICE 2022** NICE. Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis [ID3865]. In development [GID-TA10771]. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10771>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2022 r.
- Sieper 2012** Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavi F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2012;71(5):700-706.
- Sieper 2015** 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. *Arthritis & Rheumatology.* 2015;67(3):668-677.
- SMC 2022** SMC. Tofacitinib (Xeljanz). SMC ID: SMC2463.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tofacitinib-xeljanz-as-full-smc2463/>
Data ostatniego dostępu: 21.06.2022 r.
- Tymms 2022** Tymms K, Butcher BE, Sletten TL, Smith T, O'Sullivan C, Littlejohn G, Sadler R, Tronnberg R, Griffiths H; OPAL consortium. Prevalence of sleep disturbance and the association between poor disease control in people with ankylosing spondylitis within the Australian clinical setting (ASLEEP study): a real-world observational study using the OPAL dataset. *Clin Rheumatol.* 2022;41(4):1105-1114.

- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Yang 2016** Yang X, Fan D, Xia Q, Wang M, Zhang X, Li X, Cai G, Wang L, Xin L, Xu S, Pan F. The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and meta-analysis. Qual Life Res. 2016;25(11):2711-2723.
- Zimmermann-Górska 2021** Zimmermann-Górska I. 1. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. W: Interna Szczeklika. VII. Choroby reumatyczne. E. Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 2125-2131.