



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Xeljanz (tofacytynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego
zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.36.2022

Data ukończenia: 9.11.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców Pfizer Polska Sp. z o.o. oraz AbbVie Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane Pfizer Polska Sp. z o.o. oraz AbbVie Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o. oraz AbbVie Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACR	ang. American College of Rheumatology
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AESIs	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. adverse events of special interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASAS	ang. Assessment of SpondyloArthritis international Society
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAR	baricytynib
bDMARDs	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. biological disease modifying antirheumatic drugs)
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BP	ból fizyczny/ból ciała (ang. bodily pain)
BSR	ang. British Society for Rheumatology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CERT	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CrI	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
CRP	białko C reaktywne
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMARDs	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease modifying antirheumatic drugs)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
EULAR	ang. European League Against Rheumatism
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GH	ogólne zdrowie (ang. general health)
GOL	golimumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
hsCRP	białko CRP oznaczane metodą ultraczułą (ang. High-Sensitivity C-Reactive Protein)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IFX	infliksymab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
IV	dożylnie (ang. intravenous)
IXE	iksekizumab
JAK	kinazy janusowe (ang. Janus kinase)
JAKi	inhibitor JAK (ang. Janus kinase inhibitor)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MCID	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. Minimal Clinically Important Difference)
MCS	sumaryczna komponenta psychiczna (ang. mental component summary)
MD	różnica średnich (mean difference)
MH	zdrowie psychiczne (ang. mental health)
MIC	minimalna istotna zmiana (ang. Minimally Important Changes)
MID	minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. Network Meta-Analysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NRS	skala numeryczna (ang. Numerical Rating Scale)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OSM	doustne małe cząsteczki (ang. oral small molecules)

pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCS	sumaryczna komponenta fizyczna (ang. physical component summary)
PF	funkcjonowanie fizyczne (ang. physical functioning)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PROs	punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. patient reported outcomes)
PSR	ang. Portuguese Society of Rheumatology
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
Q2W	schemat dawkowania co 2 tygodnie
Q4W	schemat dawkowania co 4 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QW	schemat dawkowania co tygodzień
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RE	rola ograniczeń emocjonalnych (ang. emotional role functioning)
RF	rola ograniczeń fizycznych (ang. role functioning)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. z 2021 r., poz. 74):
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
S.C.	podskórnice (łac. subcutis)
SAA	ang. Spondylitis Association of America
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEC	sekukinumab
SF	funkcjonowanie społeczne (ang. social functioning)
SFR	fr. Société Française de Rhumatologie
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPARTAN	ang. Spondyloarthritis Research and Treatment Network
SSR	ang. Spanish Society of Rheumatology
SSZ	sulfasalazyna
TEAEs	zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events)

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. tumour necrosis factor)
TNFi	inhibitory TNF (ang. tumour necrosis factor inhibitors)
TOF	tofacytynib
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Related Adverse Events)
TRSAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related serious adverse events)
tsDMARD	syntetyczne celowane leki zmieniające przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPA	upadacytynib
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
VT	witalność (ang. vitality)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI	Kwestionariusz Pogorszenia Wydajności Pracy i Aktywności (ang. Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	60
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	66
6.4.	Komentarz Agencji	66
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	76
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła.....	79
15.	Załączniki.....	81
15.1.	Wykaz produktów leczniczych	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2.09.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1598.2022.13.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xeljanz (tofacytynib), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05907636977100
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 2.09.2022 r., znak PLR.4500.1598.2022.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 2.09.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xeljanz (tofacytynib), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05907636977100

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.09.2022 r., znak OT.4231.36.2022.ZS.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.10.2022 r. pismem znak 2084/12/10/2022/PPM/H&V z dnia 12.10.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Analiza ekonomiczna dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia minimalnych wymagań.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Xeljanz, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05907636977100
Kod ATC	L04AA29, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	tofacytynib
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”
Dawkowanie	Zalecana dawka tofacytynibu to 5 mg podawane dwa razy na dobę
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib b preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

Źródło: ChPL Xeljanz

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego do obrotu dopuszczony jest również Xeljanz w dawce 10 mg.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 marca 2022, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, <i>methotrexate</i>) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD, <i>disease-modifying antirheumatic drug</i>). Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p> <p>Tofacytynib w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwrheumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, <i>disease-modifying antirheumatic drug</i>).</p> <p>Tofacytynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.</p> <p>Tofacytynib jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.</p> <p>Tofacytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnik reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego zapalenia nielecznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD.</p>

Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Xeljanz

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xeljanz nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1193.0, Tofacytynib (istniejąca)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”
[redacted]	[redacted]

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

--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Xeljanz obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca – do programu włączani są pacjenci 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).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym wnioskowanego leku.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xeljanz będzie on dostępny dla pacjentów w ramach istniejącego programu lekowego B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”, o odpowiednio zmienionych zapisach.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają finansowanie leku Xeljanz w ramach istniejącej grupy limitowej 1193.0, Tofacytynib. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Xeljanz.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

natomiast średni koszt 1 mg tofacytynibu dla NFZ w 2021 r. wyniósł ok. 6,98 zł¹.

¹ Oszacowany na podstawie Uchwały Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. oraz Komunikatu o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-XII 2021 (<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-xii-2021> [dostęp: 14.09.2022 r.]

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: M45 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Definicja

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) – przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznanej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.

Źródło: MP Interna - Zimmermann-Górska 2020

Klasyfikacja

Spondyloartropatie (SpA), czyli zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa: zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczykowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, spondyloartropatia młodzieńcza, zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, zespół SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej i spondyloartropatie nieodróżnicowane – to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach.

Odróżnia się:

- 1) postać osiową SpA (dominują objawy ze strony kręgosłupa) i
- 2) postać obwodową (głównie zapalenie stawów [najczęściej niesymetryczne] kończyn dolnych, także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenie ścięgien i palców [dactylitis]). Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub (rzadziej) występować samodzielnie.

U chorych z klinicznymi objawami SpA odróżnia się także postać osiową „nieradiograficzną” lub „preradiograficzną”, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych obrazowaniem rentgenowskim.

W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często występuje antygen HLA B27.

Źródło: MP Interna 2020

Epidemiologia

Liczba pacjentów w Polsce szacowana jest na ok. 150 tys. osób (Obarska 2019). Choroba rozpoczyna się przed 40. r.ż., ale w większości przypadków pierwsze jej objawy pojawiają się przed 30.r.ż.

Źródło: CEESTAHC-PTR 2020

Rokowanie

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) należące do grupy spondyloartropatii zapalnych (SpA), to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która nie leczona prowadzi do stopniowego zesztywnienia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa. (...) Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności ok. 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby. ZZSK może przebiegać z objawami zapalenia jelit oraz błony naczyniowej oka (ASAS-EULAR 2016).

Źródło: CEESTAHC-PTR 2020

Zagrożenie kalectwem związane głównie z zajęciem stawów biodrowych i zesztywnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Skrócony czas przeżycia wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych.

Źródło: MP Interna - Zimmermann-Górska 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2014-2021 odnotowano 30 563, 31 397, 31 708, 30 856, 30 370, 29 299, 24 246 oraz 23 823 pacjentów ≥ 18 r.ż. z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M45. W ramach programu lekowego B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” w latach 2014-2021 leczono odpowiednio: 1 802, 2 151, 2 441, 2 752, 3 097, 3 761, 4 047 oraz 4 739. Dane za pierwszą połowę roku 2022 nie są jeszcze dostępne.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10 w roku:	Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M45	Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego B.36*
2014	30 563	1 802
2015	31 397	2 151
2016	31 708	2 441
2017	30 856	2 752
2018	30 370	3 097
2019	29 299	3 761
2020	24 246	4 047
2021	23 823	4 739

* Zgodnie z zapisami PL B.36 możliwa jest zmiana terapii w przypadku stwierdzenia braku skuteczności pierwotnego leczenia, dlatego część pacjentów mogła zostać policzona podwójnie.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii			Dr hab. n. med. Joanna Markowska, prof. UM Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci z rozpoznaniem zeszywniającego o zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	Okolo 33 000 – 40 000 ^A	Brak polskich danych prawdopodobnie na podstawie danych z innych krajów ok. 7/100 000	Okolo 0,5%	Stan na 2017 r. - 8,11/10000 Liczba pacjentów – 150 tys (wg Obarskał. oraz Stajszysk M 2014) Biorąc pod uwagę częstość ZZSK (0,3-0,4% w Europie) – populacja 114-152 tys.*	Brak danych z Polski W USA zapadalność 3,1-7,3 na 100 tys. mieszkańców (Arthritis Care Research 2015; 67:836) Dane ekstrapolowane 1178-2774 pacjentów rocznie*	Wg raportu dotyczącego SpA w chwili obecnej leczeniem biologicznym w Polsce objęte jest ok 4700 pacjentów z ZZSK (dane z 2022 r.) czyli 3-4,1% populacji z ZZSK. Zdecydowana większość leczona jest lekami z grupy inh. TNF (85%), pozostałe 15% to inh IL-17 (798) (dane na rok 2021). Brak dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii			Dr hab. n. med. Joanna Markowska, prof. UM Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
						<i>upadacytynibem i ixekizumabem. Szacunkowo – oceniana technologia mogłaby dotyczyć około 5% pacjentów leczonych w programie.*</i>
Pacjenci z rozpoznaniem ZZSK z aktywną postacią choroby (wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich)	<i>Okolo 20 000^{^^}</i>	<i>okolo 30% z j.w.</i>	<i>Okolo 1-2%</i>	-	-	-
Pacjenci z rozpoznaniem ZZSK z aktywną postacią choroby (wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich) z niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej dwa NLPZ	<i>Okolo 10 000-15 000^{^^^}</i>	<i>Okolo 20% z j.w.</i>	<i>Okolo 1-2%</i>	<i>Z danych międzynarodowych wiadomo, że okolo 20% pacjentów nie odpowiada na leczenie NLPZ</i>		

[^] 1. Śliwczyński A, Rac borski F, Kłak A i wsp. Prevalence of Ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. *Rheumatology International*. 2015; 35: 1361-1367.

2. Tlustochowicz M, Brzozowska M, Wierzbą w i wsp. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. *Rheumatolo Int*. 2020; 40(2): 323-330

3. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1. Review.

^{^^} Oszacowania własne na podstawie analizy aktualnie leczonych chorych w programie lekowym

^{^^^} Oszacowania własne na podstawie analizy aktualnie leczonych chorych w programie lekowym i własnego doświadczenia z codziennej praktyki klinicznej

* *Rheum Int* 2020;40:323-330 Raport dotyczący spondyloartropatii osiowych (dostępny na stronie Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego)

W opinii dr. n. med. Marcina Stajszczyka *informacje dot. epidemiologii i szacowanej potencjalnej populacji dla tofacytynibu w ZZSK są trudne do uszczegółowienia. Biorąc pod uwagę dotychczasowy trend nowych chorych w programie lekowym dla chorych z ZZSK leczonych biologicznie, a jednocześnie trend przyrostu nowych pacjentów leczonych tofacytynibem w programie lekowym dla chorych z ŁZS, nie należy oczekiwać istotnej liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią we wskazaniu ZZSK w okresie, na który zostanie wydana pierwsza decyzja refundacyjna.*

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>

- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>
- European League Against Rheumatism <https://www.eular.org/>
- American College of Rheumatology <https://www.rheumatology.org/>
- French Society for Rheumatology <https://sfr.larhumatologie.fr/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, recommendation, guideline, management. Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 4.11.2022 r. ograniczając je do wytycznych opublikowanych w latach 2019-2022 r. Wyszukiwanie wytycznych ograniczono do powyższego okresu, ze względu na fakt, iż lek został zarejestrowany przez EMA¹ 14.10.2021 r. oraz przez FDA² 14.12.2021 r.

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych dotyczących spondyloartropatii opublikowanych w latach 2019-2022: międzynarodowe: ASAS/EULAR 2022; francuskie: SFR 2022; polskie: Stajszyk 2021; amerykańskie: ACR/SAA/SPARTAN 2019.

Zgodnie ze wszystkimi odnalezionymi wytycznymi, leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z aktywną postacią ZZSK po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnymi DMARD lub NLPZ, w zależności od przeważających objawów choroby (osiowe lub obwodowe).

W kolejnych wytycznych, w miarę rejestrowania nowych leków z tej samej grupy lub nowych, zalecano inne LMPCh (biologiczne: inhibitory: TNF, IL-17; lub syntetyczne: inhibitory: JAK). W przypadku niepowodzenia terapii należy zmienić terapię (często w przypadku początkowego stosowania inhibitora TNF zaleca się zmianę na inny lek z tej samej grupy, w przypadku kolejnego niepowodzenia na lek z innej grupy).

W trzech opracowaniach odniesiono się do stosowania inhibitorów JAK (JAKi): ASAS/EULAR 2022, SFR 2022 i ACR/SAA/SPARTAN 2019. W najnowszych międzynarodowych wytycznych ASAS/EULAR 2022 oraz wytycznych francuskich SFR 2022 dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej, JAKi (w tym tofacytynib) wymienione są jako opcja terapeutyczna obok inhibitorów TNF i IL17, u pacjentów z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo leczenia konwencjonalnego. Jednocześnie w opracowaniu ASAS/EULAR 2022 wskazano, iż ze względu na najdłuższe doświadczenia w stosowaniu i najwięcej danych dotyczących bezpieczeństwa obecną praktykę stanowi rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF i IL17. W zaleceniach podkreślono również brak danych w zakresie długoterminowej oceny bezpieczeństwa terapii JAKi, wskazując przy tym na ostrożność stosowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym i chorobami nowotworowymi.

W amerykańskich wytycznych ACR/SAA/SPARTAN z 2019 r. zaleca się stosowanie TOF najwcześniej w 3. linii leczenia, po wcześniejszym zastosowaniu NLPZ i inhibitorów TNF (lub przy przeciwwskazaniach do ich stosowania). Przy czym preferowane terapie stanowią SEC i IXE.

W pozostałych odnalezionych wytycznych brak jest informacji dotyczących stosowania tofacytynibu.

Dodatkowo na stronie NICE odnaleziono informację o toczącej się ocenie tofacytynibu w analizowanym wskazaniu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ASAS/EULAR 2022 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów	<u>Leczenie spondyloartropatii osiowej</u> U pacjentów z utrzymującą się aktywną postacią choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (NLPZ), należy rozważyć stosowanie inhibitorów TNF, IL-17 lub JAK ; aktualnie rozpoczyna się leczenie od inhibitorów TNF lub IL-17 (1a/A). W przypadku niepowodzenia pierwszej terapii b/tsDMARD, należy zastosować inny inhibitor TNF, IL-17 lub JAK (TNF po TNF: 2b/B; IL-17 po TNF: 1b/A; pozostałe zmiany: 5/D). * W rekomendacjach zaznaczono, że przed przepisaniem inhibitorów JAK należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nowotworów: wiek >65 lat, palenie tytoniu

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xeljanz-ii-35_en.pdf

² <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=203214>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(aktualnie lub w przeszłości), czynniki ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowych i nowotworów.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a – przegląd systematyczny RCT (jednorodnych); 1b – pojedyncze RCT; 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych (jednorodnych); 2b – pojedyncze badania kohortowe (w tym RCT niskiej jakości); 2c – badania efektów (outcomes); 3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (jednorodnych); 3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne; 4 – serie przypadków, niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne; 5 – opinia eksperta bez krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub dotychczasowej praktyce</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3; D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu</p>
<p>SFR 2022 (Francja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami ze spondyloartropatią, w tym z łuszczycowym zapaleniem stawów</u></p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne terapie (NLPZ) należy zastosować terapie celowane (inhibitory TNF, IL-17, JAK), zaleca się rozpoczęcie terapii od inhibitorów TNF (A).</p> <p>W przypadku niedostatecznej odpowiedzi po >12 tygodniach należy zmienić lek na inny spośród terapii celowanych.</p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p>A – zalecenia oparte na dowodach poziomu 1 (metaanaliza RCT; ≥1 RCT); B – zalecenia oparte na dowodach poziomu 2 (≥1 nierandomizowane badanie z grupą kontrolną lub badanie quasi-eksperymentalne) lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 1; C – zalecenia oparte na dowodach poziomu 3 (badania opisowe) lub ekstrapolacja dowodów z poziomów 1 lub 2; D – zalecenia oparte na dowodach poziomu 4 (opinia ekspertów) lub ekstrapolacja dowodów z poziomów 1, 2 lub 3</p>
<p>Stajszczyk 2021 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>W zaleceniach nie odniesiono się do stosowania tofacytynibu, ani innych inhibitorów kinaz janusowych.</p> <p>* Artykuł opisujący stosowanie SEC oraz aktualizację stanowiska Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, opartą o wytyczne ASAS-EULAR 2016.</p>
<p>ACR/SAA/SPARTAN 2019 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia dot. leczenia dorosłych chorych na ZZSK</u></p> <p>U pacjentów z aktywnym ZZSK (pomimo stosowania NLPZ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie leczenia MTX, SSZ lub TOF (rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska do umiarkowanej); • zaleca się stosowanie inhibitorów TNF ponad stosowaniem TOF (rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska); • zaleca się stosowanie SEC lub IXE ponad stosowaniem TOF (rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska); • u których występują przeciwwskazania do stosowania inhibitorów TNF zaleca się stosowanie SEC lub IXE ponad stosowaniem SSZ, MTX lub TOF (rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska). <p>Tofacytynib jest warunkowo zalecany w 3. linii leczenia, w drugiej kolejności – po SEC i IXE.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>wysoka – badania dające dużą pewność co do oszacowania efektu, nowe dane z przyszłych badań prawdopodobnie nie zmienią tego efektu; umiarkowana – badania dające pewność, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania, ale może się różnić; niska – badania dające ograniczoną pewność co do efektu – prawdziwy efekt może różnić się od oszacowania; bardzo niska – badania dające bardzo małą pewność co do efektu – prawdziwy efekt może się znacznie różnić od oszacowania</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>silna – działania preferowane u prawie wszystkich pacjentów, zwykle dowody wysokiej jakości, pożądane efekty przeważają nad działaniami niepożądanymi; warunkowa – działanie zalecane w wybranych przypadkach, ograniczone dowody, zbliżone prawdopodobieństwo osiągnięcia pożądanych efektów i działań niepożądanych, zróżnicowane preferencje pacjentów</p>

Skróty: ACR – ang. American College of Rheumatology; ASAS – ang. Assessment of SpondyloArthritis international Society; b/tsDMARD – biologiczne/syntetyczne celowane leki zmieniające przebieg choroby (ang. biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs); EULAR – ang. European League Against Rheumatism; IXE – iksekizumab; JAK – kinazy janusowe (ang. Janus kinase); MTX –

metotreksat; NICE – ang. *National Institute for Health and Care Excellence*; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; SEK – sekukinumab; SFR – fr. *Société Française de Rhumatologie*; SPARTAN – ang. *Spondyloarthritis Research and Treatment Network*; SSZ – sulfasalazyna; TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor*); TOF – tofacytynib; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjenckiej. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Dr hab. n. med. Joanna Markowska, prof. UM Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne Inhibitory TNFalfa Inhibitory IL-17 Upadacytynib	Leki z grupy NLPZ Adalimumab Certolizumab pegol Infliksymab Etanercept Golimumab Secukinumab Ixekezumab Upadacytynib
Technologia najtańsza	Niesteroidowe leki przeciwzapalne Inhibitory TNFalfa	Leki z grupy NLPZ
Technologia najskuteczniejsza	-	Adalimumab Certolizumab pegol Infliksymab Etanercept Golimumab Secukinumab
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Lekami pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jednak są skuteczne u około 30-40% chorych. Dotychczas stosowane leki w ramach obowiązującego programu lekowego B 36 tj. inhibitory TNF alfa i inhibitory IL-17 dają minimalną poprawę w ocenie ASDAS 20 u około 60% chorych zaś znaczącą poprawę w ocenie ASDAS 40 u 40% chorych co oznacza, że nadal około 20-30% chorych na ZZSK nie może być skutecznie leczone. W związku z tym niezwykle istotnym jest możliwość posiadania jak największej liczby leków o różnych mechanizmach działania pozwalających na osiągnięcie optymalnej poprawy i niskiej aktywności po stosowanym leczeniu.</p> <p>W Polsce skuteczność leczenia NLPZ i leczenia biologicznego może być jeszcze mniejsza ze względu na bardzo duże opóźnienia diagnostyczne i włączanie jakiegokolwiek terapii przy zaawansowanych zmianach w układzie ruchu w przebiegu choroby.</p>	<p>Najtańsza dostępna terapia wg badań (Lancet 2017: 390:73-84) jest skuteczna u około 35% pacjentów z ZZSK w pierwszych latach choroby, i spada do 12-15% u pacjentów z wieloletnim ZZSK. Leki biologiczne dostępne w terapii ZZSK mają podobną skuteczność – ASAS40 osiągnięty u 40-50% osób leczonych. Brak jest badań head to head porównujących skuteczność poszczególnych leków biologicznych.</p> <p>Ze względu na pierwotną i wtórną nieskuteczność aż 26% pacjentów zmienia lek z grupy anty TNF na inne leczenie (Arthritis Research Therapy 2019:21-128). Po 5 latach 46% osób leczy się pierwszym lekiem – dane z rejestru szwedzkiego, brak danych z Polski.</p> <p>Zmiana terapii związana jest: w 27% z działaniem niepożądanym, w 20% z pierwotną nieskutecznością, 19% z wtórną nieskutecznością (dane z Arthritis Research Therapy 2019:21-128). W Polsce do 2021 r. pacjenci głównie przerywali terapię z powodu zapisów programu (przerwanie programu po 18 miesiącach terapii) – obecnie istnieje możliwość powrotu do terapii lub jej kontynuacji.</p> <p>Niektóre grupy leków (np. inhibitory IL-17 – secukinumab i ixekizumab) są przeciwwskazane w przypadku współistniejącej choroby zapalnej jelit.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia	Wprowadzenie obowiązkowych badań skrinigowych w kierunku zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa bez urazu u wszystkich chorych do 45	<ul style="list-style-type: none"> Wiele cennych rozwiązań zostało wprowadzonych w 2021 r. i w 2022 r.

Ekspert	Prof. dr hab. n med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Dr hab. n. med. Joanna Markowska, prof. UM Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>roku życia zgłaszających się do lekarzy rodzinnych i innych specjalistów oraz wprowadzenie odrębnej szybkiej ścieżki diagnostycznej w ramach AOS i leczenia szpitalnego w reumatologii. Propagowanie wiedzy w populacji ogólnej na temat początkowych objawów ZZSK i sposobu diagnostyki i leczenia tej choroby, głównie w populacji osób młodych. Uświadomienie o występowaniu tej choroby również u kobiet wg aktualnych danych prawie z taką samą częstością jak u mężczyzn.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Zniesienie programów lekowych i wejście leków (przynajmniej części najtańszych leków biologicznych) na listy refundacyjne – poprawiłoby to dostęp Pacjentów do leków, ograniczyłoby czasochłonną biurokrację, umożliwiło przede wszystkim równy dostęp pacjentów do leczenia (wyrównanie dostępu do leków osób mieszkających w małych miastach i na wsi). • Zwiększenie puli dostępnych leków w terapii.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie stwierdzam żadnych problemów.</i>	<i>Lek Xeljanz powinien być bardzo ostrożnie stosowany u osób ze zwiększonym ryzykiem prozakrzepowym, wg zaleceń EULAR, przeciwwskazane jest stosowanie leku u pacjentów z nawracającymi zakrzepicami.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie widzę.</i>	<i>Nie</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<p><i>Ze względu na szybkie działanie tofacytynibu lek ten może być stosowany u chorych z bardzo dużą aktywnością choroby i z odczuwanym silnym bólem.</i></p> <p><i>Dodatkowo ze względu na krótki okres półtrwania korzyści ze stosowania tego leku mają młode osoby, które planują prokreację, kiedy nie trzeba odstawiać leku na długo przed prokreacją lub chorzy z zaplanowanym zabiegiem operacyjnym.</i></p> <p><i>Podobnie ja inne inhibitory Jak kinaz ważna jest też droga podania leku i brak konieczności przechowywania w temperaturze lodówkowej, co u ludzi młodych, aktywnych życiowo i zawodowo, w tym dużo podróżujących służbowo jest wygodniejszą formą terapii od leków biologicznych.</i></p> <p><i>Ponadto jest to kolejny lek, który będzie można zastosować po nieskuteczności lub przeciwwskazań wcześniej stosowanego leczenia.</i></p>	<i>Pacjenci z współwystępującą chorobą zapalną jelit (lek jest zarejestrowany również do leczenia wrzodziejącego zapalenia jelit, pacjenci z współistniejącą łuszczycą).</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	-	<i>Pacjenci z przeciwwskazaniami do leku: nawracające incydenty zakrzepowo-zatorowe, choroba nowotworowa, inne przeciwwskazania wg ChPL.</i>

Dr n med. Marcin Stajszczyk (Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych, Śląskie Centrum Reumatologii, Ortopedii i Rehabilitacji w Ustroniu Sp. z o.o.) przekazał następującą opinię:

Finansowanie proponowanej technologii medycznej - lekowej, uważam za zasadne z perspektywy klinicznej. (...) Należy zwrócić uwagę, że w przypadku technologii lekowych, dla których rejestracja obejmuje więcej niż jedno wskazanie kliniczne, często współistniejące, potencjalne korzyści zdrowotne wykraczają poza wskazanie, dla którego toczy się proces refundacyjny. (...)

Tofacytynib, będący inhibitorem JAK, będzie stanowił kolejną istotną opcję leczenia dla chorych z ZZSK w Polsce. Po objęciu refundacją byłby dopiero drugim lekiem z tej grupy dostępnym dla pacjentów. Leki z tej grupy, z uwagi na dodatkowe wskazania kliniczne obejmujące choroby zapalne jelit (w tym przypadku WZJG), mogą stanowić ważny element terapii w przypadku współwystępowania tych chorób z ZZSK.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w programie lekowym B.36:
 - adalimumab;
 - certolizumab pegol;
 - etanercept;
 - golimumab;
 - infliksymab;
 - iksekizumab;
 - sekukinumab;
 - upadacytynib.

Szczegółowe dane przedstawia tabela w rozdz. 15.1.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Leki refundowane w ramach PL B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infl ksymb, sekukinumab, upadacytynib, iksekizumab	<i>Uwzględniając wnioskowane warunki finansowania leku Xeljanz, które będą zbliżone do przyjętych dla innych leków objętych finansowaniem w ramach programu lekowego oraz wytyczne praktyki klinicznej należy uznać, że właściwymi komparatorami dla tofacytynibu w dawce 5 mg p.o. podawanego 2 razy dziennie [TOF 5 BID] będą leki ujęte obowiązującym programem lekowym, w dawkach zarejestrowanych (...).</i> <i>Jako podstawowy komparator należy wskazać upadacytynib, refundowany przedstawiciel klasy inhibitorów JAK, do których należy również będący przedmiotem wniosku tofacytynib. Pozostałe leki refundowane w programie lekowym będą stanowić komparatory dodatkowe. Celem umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego należy uwzględnić również placebo [PBO].</i>	Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG (ZZSK), z aktywną postacią choroby oraz z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne.	<ul style="list-style-type: none"> - dzieci i młodzież (<18 r.ż.), - postać osiowa „nieradiograficzna” lub „preradiograficzna” SpA, - przeciwwskazania wynikające z Charakterystyki Produktu Leczniczego 	-
Interwencja	Tofacytyn b, w postaci tabletek powlekanych doustnych, podawany w dawce zgodnej z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla chorych na ZZSK: 5 mg dwa razy na dobę [TOF5].	<ul style="list-style-type: none"> - interwencja inna niż zdefiniowana (np. tabletki o przedłużonym uwalnianiu) lub w dawkowaniu niezarejestrowanym w leczeniu ZZSK 	-
Komparatory	<p>Leki ujęte w obowiązującym programie lekowym, w dawkach zarejestrowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o. [UPA15]; - adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień [ADA40], - certolizumab pegol w dawce nasycającej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie [CERT200] lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie [CERT400], - etanercept 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu [ETA 25] lub 50 mg s.c. raz w tygodniu [ETA 50], - golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu [GOL 50], - infliksymab i.v. 5 mg/kg mc., a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni [IFX 5], - sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a comiesięcznie w dawce podtrzymującej [SEC 150]; na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg [SEC 300]; - iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie [IXE 160]. <p>Celem przeprowadzenia porównania pośredniego - placebo [PLC].</p>	<ul style="list-style-type: none"> - komparatory inne niż zdefiniowane, - zdefiniowane komparatory (substancje czynne) podawane w innej formie lub w dawkowaniu niezarejestrowanym w leczeniu ZZSK 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź według kryteriów ASAS (w tym ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja), wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii ASDAS (w tym choroba nieaktywna, niska aktywność choroby, klinicznie istotna poprawa, znacząca poprawa), odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (w tym BASDAI50), ocena czynnościowa 	<ul style="list-style-type: none"> - ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki, - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	BASFI, ocena ruchomości kręgosłupa BASMI, zapalenie przyczepów ścięgniastych w spondyloartropatii MASES, ocena spondyloartropatii w MRI SPARCC, liczba obrzękniętych stawów, markery stanu zapalnego (CRP/hsCRP) - jakość życia i ocena produktywności - bezpieczeństwo	żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)	
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej.	- badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne, - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (doniesienia konferencyjne, plakaty konferencyjne)	-
Inne kryteria	- Włączano badania o okresie leczenia wystarczającym do wykonania wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej (ocena odpowiedzi na leczenie określona w ChPL dla poszczególnych leków). - Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Central Register od Controlled Trials*. Jako datę wyszukiwania podano 21.06.2022 r. Przedstawiona w analizie wnioskodawcy metaanaliza sieciowa (NMA)

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*tofacitinib*) oraz wskazania (*ankylosing spondylitis, radiographic axial spondyloarthritis*). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28.10.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie, w których oceniano skuteczność tofacytynibu (TOF) stosowanego w dawce 5 mg dwa razy dziennie (TOF5) w porównaniu do placebo (PLC) w populacji pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) w tym:

- badanie 3 fazy Deodhar 2021 (opisane w dwóch publikacjach: Deodhar 2021, Navarro-Compan 2022),
- badanie 2 fazy van der Heijde 2017 (opisane w trzech publikacjach: van der Heijde 2017, Maksymowych 2018, Ogdie 2020).

W badaniu van der Heijde 2017, poza grupami stosującymi TOF5 oraz PLC, porównywano grupy z innym dawkowaniem TOF: 2 mg i 10 mg. Odstąpiono od opisywania wyników dla tych grup, ze względu na to, że dawkowanie TOF w ZZSK zgodnie z ChPL Xeljanz obejmuje jedynie dawkę 5 mg dwa razy dziennie.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą: Deodhar 2020, w którym przedstawiono porównanie skuteczności obecnie dostępnych oraz badanych terapii (leków biologicznych i doustnych małych cząsteczek – OSM, ang. *oral small molecules*) stosowanych w leczeniu

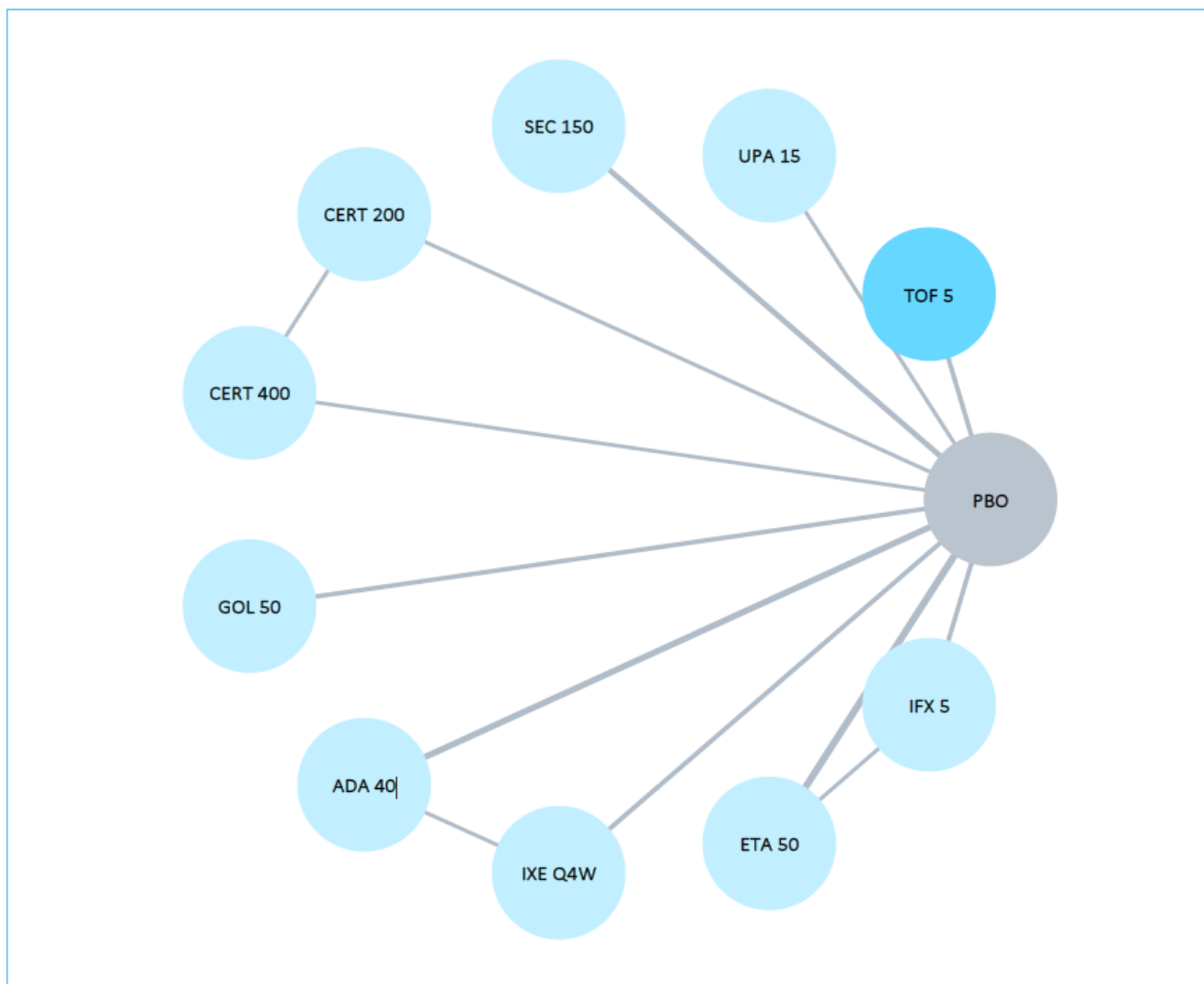
aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz Ungprasert 2017, w którym przedstawiono porównanie skuteczności certolizumabu i leków biologicznych niebędących inhibitorami TNF (m.in. tofacytynib, ze starszymi inhibitorami TNF u pacjentów z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie stosowali wcześniej leków biologicznych). W ramach niniejszego raportu odstąpiono od przedstawiania wyników opracowania Ungprasert 2017, gdyż omawiano w nim wyniki dla tofacytynibu w dawce 10 mg (niezgodne z wnioskowanym).

Do metaanalizy włączono następujące badania dla komparatorów:

- leki anty-TNF:
 - adalimumab:
 - ADA40 vs PLC: badania ATLAS (publikacja van der Heijde 2006), Hu 2012, Huang 2014 oraz Lambert 2007;
 - ADA40 vs IXE80 dawkowany co 4 tygodnie (Q4W) vs PLC: badanie COAST-V (publikacja van der Heijde 2018);
 - certolizumab pegol:
 - CERT200 vs CERT400 vs PLC: badanie RAPID-axSpA (publikacja Landewé 2014);
 - etanercept:
 - ETA25 dawkowany co 2 tygodnie (Q2W) vs SSZ: badanie ASCEND (publikacja Braun 2011);
 - ETA25 Q2W vs PLC: badania Barkham 2010, Calin 2004, Enbrel AS oraz Gorman 2002;
 - ETA25 Q2W vs ETA50 QW vs PLC: badanie van der Heijde 2006a;
 - ETA50 dawkowany co tydzień (QW) vs IFX5: badanie Giardina 2010;
 - golimumab:
 - GOL50 vs PLC: badania Bao 2014 oraz GO-RAISE (publikacja Inman 2008);
 - infliksymab:
 - IFX5 vs PLC: badania ASSERT (publikacja van der Heijde 2005) oraz Braun 2002;
- leki anty-IL-17:
 - sekukinumab:
 - SEC150 vs PLC: badania MEASURE 2 (publikacje Baeten 2015 i Sieper 2017), MEASURE 4 (publikacja Kivitz 2018) i MEASURE 5 (publikacja Huang 2020).
 - iksekizumab:
 - IXE80 Q4W vs PLC: badanie COAST-W (publikacja Deodhar 2019);
- inhibitory JAK:
 - upadacytynib:
 - UPA15 vs PLC: badanie SELECT-AXIS 1 (publikacja van der Heijde 2019);
 - tofacytynib:
 - TOF vs PLC: badania Deodhar 2021 i van der Heijde 2017.

W metaanalizie uwzględniono jedynie wybrane ramiona z badań, w których dawkowanie było zgodne z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia ZZSK. Poniżej przedstawiono ogólną sieć zależności, jaką tworzą powyższe badania.

Wykres 1. Ogólna sieć zależności, jaką tworzą badania włączone do NMA wnioskodawcy [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.1]



4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej zaprezentowano charakterystykę badań klinicznych włączonych do analizy wnioskodawcy w ramieniu tofacytynibu.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Deodhar 2021 (Navarro-Compan 2022) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, międzynarodowe (75 ośrodków w 14 krajach); - badanie III fazy, z grupą kontrolną; - randomizowane (przy pomocy systemu IRT); - podwójnie zaślepienie; - hipoteza <i>superiority</i>; - okres obserwacji: 7.06.2018 r.- 20.08.2020 r.; tyg. 0-16 faza randomizowana (TOF vs PLC), tyg. 16-48 faza otwarta – TOF; - interwencje: TOF5: tabletki 5 mg, 2x dziennie w tyg. 0-16 i 16-48; 	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - diagnoza ZZSK, spełniająca kryteria nowojorskie; - RTG stawów krzyżowo-biodrowych dokumentujące diagnozę ZZSK; - aktywne ZZSK podczas screeningu i w 1. dniu badania (<i>baseline</i>): BASDAI ≥ 4 i ból pleców ≥ 4 (pyt. 2 BASDAI); - aktywna choroba pomimo stosowania (lub w przypadku nietolerancji) NLPZ (≥ 2 przypadki niewystarczającej odpowiedzi przy 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź ASAS20 w 16 tyg. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź ASAS40 w 16 tyg.; - komponenty ASAS: PtGA, całkowity ból pleców, BASFI, poranna sztywność; - zmiany względem wartości wyjściowych: ASDAS; hsCRP; BASMI; komponentów ASAS; - częściowa remisja wg ASAS;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>PLC: tabletki, 2x dziennie w tyg. 0-16</p> <p>- pacjenci mogli kontynuować terapie podstawowe (w stałych dawkach i częstotliwości przez cały okres trwania badania): NLPZ, metotreksat (≤ 25 mg/tyg.), sulfasalazyna (≤ 3 g/dobę), doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu), kortykosteroidy do stosowania miejscowego/doodbytniczego</p>	<p>≥ 4 tyg. stosowania ≥ 2 doustnych NLPZ;</p> <p>- pacjenci nieleczeni uprzednio bDMARDs lub nietolerujący /nieodpowiadający na ≤ 2 TNFi;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <p>- ostre lub przewlekłe schorzenia fizyczne lub psychiczne (w tym niedawne lub aktywne myśli lub zachowania samobójcze);</p> <p>- stwierdzone lub podejrzewane całkowite zeszywnienie kręgosłupa;</p> <p>- ekspozycja na bieżące stosowanie: syntetycznych DMARDs (włączając JAKi), bDMARDs, talidomidu, innych niedozwolonych substancji;</p> <p>- alergia/ nietolerancja/ nadwrażliwość na laktozę lub TOF (w tym rzadkie dziedziczne nietolerancje galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy);</p> <p>- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;</p> <p>- inne autoimmunologiczne choroby reumatyczne;</p> <p>- zakażenia (aktywne/ utajone): półpasiec, gruźlica, HIV, HBV, HCV;</p> <p>- podanie żywych/ atenuowanych szczepionek na 6 tyg. przed 1. dawką interwencji, zaplanowane szczepienie w trakcie lub do 6 tyg. po ostatniej dawce interwencji;</p> <p>- pacjenci ze zdiagnozowanym niedoborem odporności lub krewny pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 270 TOF5: 134 PLC: 136</p>	<p>- odpowiedź ASAS 5/6;</p> <p>- klinicznie istotna poprawa wg ASDAS;</p> <p>- znacząca poprawa wg ASDAS;</p> <p>- niska aktywność choroby wg ASDAS ($< 2, 1$);</p> <p>- nieaktywna choroba wg ASDAS ($< 1, 3$);</p> <p>- średnia zmiana: BASDAI; MASES; SJC(44);</p> <p>- odpowiedź BASDAI50;</p> <p>- odpowiedź ASAS20 w 48 tyg.;</p> <p>- odpowiedź ASAS40 w 48 tyg.;</p> <p>- bezpieczeństwo (AEs, AESIs);</p> <p>- jakość życia (zmiany względem wartości wyjściowych: SF-36v2; ASQoL; FACIT-F; EQ-5D-3L; EQ-VAS; WPAI)</p>
<p>van der Heijde 2017 (Maksymowych 2018, Ogdie 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>- wielośrodkowe, międzynarodowe (58 ośrodków w 10 krajach);</p> <p>- badanie II fazy, z grupą kontrolną;</p> <p>- randomizowane;</p> <p>- podwójnie zaślepienie;</p> <p>- badanie zakresu dawki;</p> <p>- okres obserwacji: 16 tyg. (12 tyg. leczenia, 4 tyg. wash-out), między 04.2013 r. a 03.2015 r.;</p> <p>- interwencje*:</p> <p>TOF2: tabletki, 2 mg, 2x dziennie w tyg. 0-12;</p> <p>TOF5: tabletki, 5 mg, 2x dziennie w tyg. 0-12;</p> <p>TOF10: tabletki, 10 mg, 2x dziennie w tyg. 0-12;</p> <p>PLC: tabletki, 2x dziennie w tyg. 0-12;</p> <p>- pacjenci mogli kontynuować terapie podstawowe: metotreksat, sulfasalazyna, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu)</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <p>- wiek ≥ 18 lat;</p> <p>- diagnoza ZZSK, spełniająca kryteria nowojorskie;</p> <p>- RTG stawów krzyżowo-biodrowych dokumentujące diagnozę ZZSK;</p> <p>- aktywne ZZSK: BASDAI ≥ 4 i ból pleców ≥ 4;</p> <p>- niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 doustne NLPZ lub nietolerancja;</p> <p>- pacjenci z normalnym stężeniem CRP, z aktywnym zapaleniem stawów, zapaleniem przyczepów ścięgniastych lub łuszczycą mogli zostać zakwalifikowani, pod warunkiem spełniania kryteriów nowojorskich;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <p>- stosowanie: DMARDs (poza dozwolonymi), talidomidu (bieżące/ w przeszłości), innych niedozwolonych substancji;</p> <p>- stosowanie (bieżące/ w przeszłości) TNFi/ bDMARDs;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>Wszystkie (poza MRI) oceniane w tyg. 0., 2., 4., 8. i 12.</p> <p>- odpowiedź ASAS20 w pozostałych punktach czasowych;</p> <p>- odpowiedź ASAS40;</p> <p>- odpowiedź ASAS 5/6;</p> <p>- zmiany względem wartości wyjściowych: ASDAS; hsCRP; BASMI;</p> <p>- średnia zmiana: BASFI; BASDAI; MASES; SJC(44); SPARCC (MRI); oceny kręgosłupa (modyfikacja berlińska); rozszerzenie klatki piersiowej;</p> <p>- częściowa remisja wg ASAS;</p> <p>- klinicznie istotna poprawa wg ASDAS;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; - inne autoimmunologiczne choroby reumatyczne (toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, twardzina skóry, zapalenie wielomięśniowe) lub diagnoza fibromialgii – bez zgody sponsora; - ostre lub przewlekłe schorzenia fizyczne - zakażenia (aktywne/ utajone): półpasiec, gruźlica, HIV, HBV, HCV; - pacjenci ze zdiagnozowanym niedoborem odporności lub krewny pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności; Liczba pacjentów: 207 PLC: 51 TOF2*: 52 TOF5: 52 TOF10*: 52	- znacząca poprawa wg ASDAS; - niska aktywność choroby wg ASDAS (<2,1); - nieaktywna choroba wg ASDAS (<1,3); - odpowiedź BASDAI50; - bezpieczeństwo (AEs); - jakość życia (zmiany względem wartości wyjściowych: SF-36v2; ASQoL; FACIT-F; EQ-5D; WPAI)

* w AKL wnioskodawcy oraz niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla grup PLC i TOF5;

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); AESIs – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*); bDMARDs – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *biological disease modifying antirheumatic drugs*); CRP – białko C reaktywne; DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease modifying antirheumatic drugs*); hsCRP – białko CRP oznaczane metodą ultraczułą (ang. *High-Sensitivity C-Reactive Protein*); IRT – Interactive Response Technology; JAKi – inhibitor JAK (ang. *Janus kinase inhibitor*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*); NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PLC – placebo; TNFi – inhibitory TNF (ang. *tumour necrosis factor inhibitors*); TOF – tofacetynyb; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań pierwotnych znajduje się w rozdziałach 5.1, 5.2, 5.3, 14.12 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do metaanalizy sieciowej wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6.2 AKL wnioskodawcy.

Definicje wybranych punktów końcowych wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy przedstawiono poniżej.

W niektórych przytoczonych definicjach występują skale służące do pomiarów określonych objawów/zjawisk:

- NRS – skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); 10-punktowa skala, gdzie 0 oznacza brak objawów/ograniczeń, 10 znaczne objawy/ograniczenia;
- VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); 10-centymetrowa, liniowa skala, gdzie 0 oznacza brak objawów/ograniczeń, 10 znaczne objawy/ograniczenia.

Tabela 12. Skale i kwestionariusze oceniające aktywność choroby i/lub skuteczność leczenia oraz jakość życia (PROs) (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 5.4.1 AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Opis
ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis International Society)	Ocena odpowiedzi na leczenie przeciwreumatyczne oceniająca poprawę w zakresie aktywności choroby. Podstawę stanowi ocena czterech domen: <ul style="list-style-type: none"> • <u>BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)</u> – ocena funkcjonowania w NRS lub VAS, obliczana przy pomocy 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności: pierwsze 8 pytań dotyczy czynności związanych z anatomią czynnościową, ostatnie 2 pytania oceniają zdolność badanych do radzenia sobie z codziennym życiem; wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań) • <u>Ocena bólu kręgosłupa</u> – ocena bólu kręgosłupa w NRS lub VAS; ocenie poddaje się nocny ból kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia i ból kręgosłupa ogółem • <u>Ocena ruchomości kręgosłupa</u> – wykonuje się ocenę rozszerzenia klatki piersiowej, zmodyfikowany test Schobera (pomiar i ocena ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa), pomiar odległości potylicy-ściana, ruchomość miednicy oraz ocenę bocznego zgięcia kręgosłupa lub BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, oceniany w NRS lub VAS, służy do oceny ruchomości kręgosłupa szyjnego, grzbietowego i lędźwiowego, bioder i tkanek miękkich miednicy) • <u>PtGA (Patient Global Assessment of Disease)</u> – ocena przez pacjenta ogólnej aktywności choroby w ciągu ostatniego tygodnia za pomocą NRS lub VAS Na ich podstawie wyróżnia się następujące punkty końcowe, które ocenia się z wykorzystaniem powyższych domen oraz dodatkowych składowych:

Punkt końcowy	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> ASAS20: poprawa o $\geq 20\%$ i bezwzględna poprawa względem wartości początkowej o ≥ 1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia o $\geq 20\%$ i o ≥ 1 jednostkę w pozostałych ASAS40: poprawa w zakresie aktywności choroby o $\geq 40\%$ oraz bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen i brak pogorszenia w pozostałych ASAS5/6: poprawa o $\geq 20\%$ w ≥ 5 z 6 domen Częściowa remisja wg ASAS: uzyskanie wyn ku ≤ 2 (w skali 0-10) dla każdej z 4 domen
ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)	Składa się z 5 domen: całkowity ból pleców, całościowa ocena choroby przez pacjenta (PtGA), ból i obrzęk obwodowy, czas trwania sztywności porannej i hsCRP (mg/l); im niższą wartość w skali ASDAS osiąga pacjent tym mniejsza aktywność choroby i skuteczniejsze jest zastosowane leczenie
SJC(44) (Swollen Joint Count)	Ocena obrzęku 44 stawów przy użyciu następującej skali: obecne/nieobecne/niewykonane/nie dotyczy (do stosowania w przypadku sztucznych lub brakujących stawów) w celu określenia całkowitej liczby obrzękniętych stawów
SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)	Służy do oceny objawów zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego; ocenia się obecność zapalenia w 16 różnych miejscach: stawów krzyżowo-biodrowych (SI) i kręgosłupa (sześć najczęściej dotkniętych jednostek kręgosłupa); maksymalny wynik to 16 punktów, wyższy wynik odzwierciedla bardziej zaawansowaną chorobę; MIC dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych: ≥ 2 , a dla oceny kręgosłupa: ≥ 5 ; remisja MRI wg SPARCC: wyn k oceny stawów krzyżowo-biodrowych < 2 i oceny kręgosłupa < 5
BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)	6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny 5 głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi: nasilenie zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniętych, nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej w skali od 0 (brak) do 10 (największe nasilenie). W badaniach klinicznych oceniana jest zmiana względem wartości początkowej w wyn ku kwestionariusza BASDAI – zmniejszenie wyniku jest uważane za poprawę. Ocena BASDAI50 odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia; MCID obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako 2 jednostki (w skali od 0 do 10).
ASQoL (The Ankylosing Spondylitis Quality of Life)	Służy do oceny jakości życia pacjentów oceniając stopień ograniczenia, jakiego doświadcza pacjent w codziennych czynnościach, poziom bólu i zmęczenia oraz wpływ na stan emocjonalny pacjenta; wyższy wyn k wskazuje na gorszą jakość życia. MCID dla oceny wyniku ASQoL: zmiana o $\geq 1,8$ jednostki (poprawa – zmniejszenie)
SF-36v2	Standaryzowana ankieta służąca do mierzenia HRQoL oceniająca funkcjonowanie fizyczne (PF), rolę ograniczeń fizycznych (RF), ból fizyczny/ból ciała (BP), ogólne zdrowie (GH), witalność (VT), funkcjonowanie społeczne (SF), rolę ograniczeń emocjonalnych (RE) i zdrowie psychiczne (MH); wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia; MCID: zmiana o ≥ 5 jednostek (poprawa – zwiększenie)
EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels Health State Profile)	Ogólne, standaryzowane narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (mobilność/zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – ocena stanu zdrowia VAS. Wynik zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon, wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. MID dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt. MCID dla oceny całkowitego wyn ku EQ-VAS: zmiana o ≥ 10 mm (poprawa – zwiększenie).
FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale)	Skala składa się z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia; wyższy wynik oznacza niższy stopień zmęczenia; MCID dla oceny całkowitego wyn ku FACIT-F: zmiana o ≥ 4 jednostki (poprawa – zwiększenie)
WPAI (Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis)	6-elementowy kwestionariusz specyficzny dla ZZSK, który daje cztery rodzaje wyników: absenteizm (nieobecność – czas nieobecności w szkole/pracy), prezenteizm (obniżona produktywność w pracy/szkole), utrata wydajności/produktywności pracy i upośledzenie/pogorszenie aktywności; wyższy wynik wskazuje na większe upośledzenie i mniejszą produktywność

Skróty: BP – ból fizyczny/ból ciała (ang. *bodily pain*), CRP – białko C reaktywne; GH – ogólne zdrowie (ang. *general health*); hsCRP – białko CRP oznaczane metodą ultraczułą (ang. *High-Sensitivity C-Reactive Protein*); MCID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *Minimal Clinically Important Difference*); MCS – sumaryczna komponenta psychiczna (ang. *mental component summary*); MH – zdrowie psychiczne (ang. *mental health*); MIC – minimalna istotna zmiana (ang. *Minimally Important Changes*); MID – minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*); NRS – skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); PCS – sumaryczna komponenta fizyczna (ang. *physical component summary*); PF – funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*); PROs – punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*); RE – rola ograniczeń emocjonalnych (ang. *emotional role functioning*); RF – rola ograniczeń fizycznych (ang. *role functioning*); SF – funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); VT – witalność (ang. *vitality*); WPAI – Kwestionariusz Pogorszenia Wydajności Pracy i Aktywności (ang. *Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire*)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanych badań Deodhar 2021 i van der Heijde 2017 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 (Cochrane Handbook). Zgodnie z tą oceną badania charakteryzują się niskim ryzykiem błędu we wszystkich ocenianych domenach. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy na podstawie narzędzie RoB2

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Deodhar 2021						
Punkty końcowe dot. oceny klinicznej i skuteczności leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Punkty końcowe dot. oceny bezpieczeństwa leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
van der Heijde 2017						
Punkty końcowe dot. oceny klinicznej i skuteczności leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Punkty końcowe dot. oceny bezpieczeństwa leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Zgodnie z oceną wnioskodawcy pozostałe badania włączone do metaanalizy sieciowej charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego – wyjątek stanowi badanie Giardina 2010, w którym ryzyko błędu oceniono jako wysokie. Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy (rozdz. 6.2.1). Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Opracowania wtórne oceniono w skali AMSTAR2, zgodnie z którą jakość publikacji Ungprasert 2017 i Deodhar 2020 oceniono jako krytycznie niską, ze względu na brak rejestracji protokołu przeglądu przez jego rozpoczęciem oraz brak podania listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem. Dodatkowo w obu publikacjach jedynie częściowo spełniono warunek dot. adekwatności wyszukiwania literatury. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 14. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 przeprowadzona przez wnioskodawcę

Ocena krytycznych domen	Deodhar 2020	Ungprasert 2017
Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)	-	-
Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)	+/-	+/-
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)	-	-
Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)	+	+
Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)	+	+
Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (pozycja 13)	+	+
Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)	+	+
Ocena końcowa	Krytycznie niska wiarygodność	Krytycznie niska wiarygodność

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Badanie Deodhar 2021 było próbą kliniczną o stosunkowo krótkim okresie obserwacji do oceny długoterminowego bezpieczeństwa terapii TOF 5 (pod kątem wystąpienia AESIs); ponadto w badaniu nie uwzględniono oceny poprawy choroby w MRI, która być może w przyszłości powinna zostać oceniona w badaniach klinicznych (w badaniu van der Heijde 2017 wykazano istotną poprawę w punktach końcowych związanych z oceną MRI u chorych leczonych TOF 5).*
- *Ograniczeniem badania van der Heijde 2017 jest stosunkowo krótki okres aktywnego leczenia (12 tygodni) w porównaniu do zalecanego w aktualnie obowiązującym ChPL Xeljanz 2022, gdzie podano, że poprawę kliniczną u pacjentów z ZZSK obserwuje się w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. Czas trwania badania van der Heijde 2017 został wybrany na podstawie początku*

skuteczności tofacytynibu obserwowanej we wcześniejszych badaniach klinicznych tofacytynibu w innych wskazaniach, przy jednoczesnym zrównoważeniu bezpieczeństwa pacjenta z ograniczonym czasem ekspozycji na lek. Możliwe jest więcej, że maksymalna odpowiedź dotycząca skuteczności leczenia tofacytynibem nie została osiągnięta do 12 tygodnia.

- Mała liczebność grup w badaniu van der Heijde 2017 (po około 50 pacjentów) utrudniała interpretację potencjalnie interesujących analiz podgrup.
- Pacjenci włączani do badania van der Heijde 2017 byli zobowiązani do wykazania z góry określonego poziomu aktywności choroby w momencie włączenia do badania, jednak nie wymagano od nich wcześniej określonego poziomu CRP (aktywności zapalnej), co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Jednak w tym badaniu uwzględniono populację typową dla ZZSK, a dotychczasowe badania z TNFi w populacji ZZSK na ogół nie wymagały wysokiego CRP podczas skriningu.
- W niektórych badaniach dotyczących komparatorów uwzględnionych w NMA wskazano na stosunkowo krótki okres obserwacji, który może być niewystarczający do długotrwałej oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków.

Komentarz analityków Agencji:

W badaniach van der Heijde 2017 (włączone do przeglądu systematycznego oraz do NMA) i ASCEND okres obserwacji wynosił 16 tygodni, zaś w badaniach Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004 i van der Heijde 2006a 12 tygodni. Ponadto w kilku badaniach po okresie oceny skuteczności leku w grupie leczonej vs PLC, pacjenci mogli przejść na leczenie badanym lekiem, w związku z czym dla części pacjentów (z grup, które przeszły na leczenie aktywne z PLC) okres obserwacji był krótszy: GO-RAISE (łączny czas obserwacji 24 tyg., zmiana po 16 tyg.) oraz Hu 2012 i Huang 2014 (łączny czas obserwacji 24 tyg., zmiana po 12 tyg.).

- W analizowanych badaniach dopuszczono możliwość zmiany stosowanego leczenia (w części publikacji określonej jako „early escape”), w celu szybszego otrzymania aktywnego leczenia w przypadku chorych z grup PBO lub w przypadku pacjentów z ramion interwencji leczenia aktywnego w wyższej dawce, co potencjalnie różnicowało analizowane badania z uwagi na sposób prowadzenia takiej procedury – niemniej jednak, w obliczeniach porównania pośredniego dla wszystkich badań uwzględniono wyłącznie ocenę pacjentów przed możliwością zmiany interwencji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń badań, poza wskazanymi powyżej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie odnaleziono obserwacyjnych badań klinicznych, w tym prób prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, co ogranicza możliwość oceny tofacytynibu w szerszym ujęciu, poza ramami badań eksperymentalnych.
- Z uwagi na brak badań klinicznych bezpośrednio oceniających porównanie tofacytynibu z uwzględnianymi komparatorami aktywnymi, konieczne było wykonanie porównania pośredniego, co wiąże się z ograniczeniami wynikającymi z konieczności przyjęcia założeń o zgodności populacji/metodyki odnalezionych badaniach.
- Zakres porównania pośredniego był ograniczony dostępnością analizowanych danych – w szczególności, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie dla dwóch punktów końcowych: oceny ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs oraz ryzyka wystąpienia SAEs; niemniej jednak, punkty te były istotne z klinicznego punktu widzenia i mogą dobrze świadczyć o ogólnym profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii.
- Z uwagi na fakt adaptacji już istniejącej sieci porównania pośredniego, w obliczeniach bazowano na danych dostarczonych przez Wnioskodawcę i w części przypadków informacje o dokładnym sposobie ekstrakcji danych z badań pierwotnych nie były dostępne – niemniej jednak, w miarę możliwości weryfikowano uzyskane dane z badaniami pierwotnymi i potwierdzano poprawność ekstrakcji danych.
- W ramach analizy porównania pośredniego przedstawiono dodatkowo wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem ekspozycji na wcześniejsze leki biologiczne, w tym inhibitory TNF – zaznaczyć należy, że podgrupy chorych otrzymujących wcześniej takie leczenie były mało liczne, a dane dla takich podgrup dostępne jedynie w kilku ocenianych badaniach, co zawężyło możliwość oceny

danych punktów końcowych do jedynie kilku komparatorów, a uzyskane wyniki mogły utracić istotność statystyczną w wyniku testowania mniejszych populacji.

- Odnalezione badania oceniające tofacytynib różniły się okresami obserwacji (12 tygodni oraz 16 tygodni), co mogło wpływać na możliwość metaanalizy ich wyniku, niemniej jednak w większości przeprowadzonych analiz obserwowano spójne wyniki (brak istotnej heterogeniczności metaanaliz); różne okresy obserwacji dotyczyły również badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, niemniej jednak w każdym uwzględniono wyniki z okresu zalecanego w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych do oceny skuteczności leczenia.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W odniesieniu do heterogeniczności badań należy podkreślić, że między badaniami włączonymi do metaanalizy sieciowej występowały różnice, które wpływają na wiarygodność oszacowań. Wnioskodawca przedstawił analizę heterogeniczności dla 24 badań włączonych do metaanalizy sieciowej oraz załączył dokładne porównanie wszystkich badań, odnotowując różnice między nimi (rozdz. 6.2 AKL wnioskodawcy).

W większości badań porównywano leczenie aktywne (badanym lekiem) z placebo (w badaniu ASCEND porównywano ETA do sulfasalazyny (SSZ), ale ze względu na to, że w wielu badaniach dozwolone było kontynuowanie stosowania SSZ podczas udziału w badaniu, SSZ uznano w tym przypadku za PLC; w badaniu Giardina 2010 przedstawiono porównanie między ETA a IFX). W prawie wszystkich testowano hipotezę superiority (w badaniu van der Heijde 2006a testowano hipotezę non-inferiority dla różnych dawek ETA). Większość badań charakteryzowała się bardzo dobrą jakością, ocenioną na 5 punktów w skali Jadada (badanie Giardina 2010 zostało ocenione na 3 punkty).

Do różnic między badaniami należy m.in. okres obserwacji. Całkowite okresy obserwacji wahały się w badaniach od 12 tygodni (Barkham 2010, Braun 2002, Calin 2004, van der Heijde 2006a) do 5 lat (Lambert 2007). Odcięcie danych do oceny głównego punktu końcowego (najczęściej ASAS20 lub ASAS40) następowało w 12., 14., 16. lub 24. tygodniu. W niektórych badaniach po ocenie głównego punktu końcowego pacjenci z grup PLC mogli przejść na stosowanie aktywnego leczenia (faza niezaślepienia). Ponadto, w większości badań była możliwa zmiana leczenia wcześniej (*early escape*), jednak podkreślono, że ocena punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim uwzględniała wyłącznie pacjentów przed możliwością zmiany interwencji (czyli tych, którzy stosowali badany lek od początku).

Najczęściej ocenianymi punktami końcowymi w badaniach włączonych do NMA były ASAS20 i BASDAI w analizie skuteczności oraz AEs w analizie bezpieczeństwa. Część punktów końcowych wybranych do analizy w ramach NMA nie była oceniana we wszystkich włączonych badaniach.

Populacje włączone do badań również różniły się między sobą. Odnotowano pewne różnice w kryteriach włączenia, np. w większości badań włączani pacjenci musieli mieć ZZSK zdiagnozowane w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie, zaś w badaniach RA-PID-axSpA i COAST-V wymagano diagnozy w oparciu o kryteria ASAS. Aktywność choroby oceniano najczęściej na podstawie dwóch z wymienionych kryteriów: wyniku w skali BASDAI ≥ 4 , oceny bólu kręgosłupa ≥ 4 lub czasu trwania porannej sztywności. W niektórych badaniach konieczne było spełnienie dodatkowych kryteriów dot. stężenia CRP, oceny zapalenia w MRI lub wyniku w skali AS-WIS > 10 (ocena zdolności do pracy).

W większości badań wymagano utrzymywania się aktywności choroby z powodu nieskuteczności lub nietolerancji NLPZ (po określonym czasie stosowania lub dawce). Większość badań miała również opisane warunki włączenia do badania pod kątem uprzedniego stosowania innych leków. W niektórych wykluczano pacjentów, którzy stosowali wcześniej lub nadal stosują LMPCh (biologiczne, syntetyczne lub klasyczne), leki przeciwbólowe (leki opioidowe) i inne (leki lub żywe szczepionki). W badaniach Deodhar 2021 i van der Heijde 2017 zabronione było m.in. podanie żywych lub atenuowanych szczepionek w ciągu 6 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, talidomidu, leków alkilujących (cyklofosfamid lub chlorambucyl) lub całkowitego napromieniowania układu limfatycznego. W przypadku niektórych niedozwolonych terapii możliwe było włączenie do badania o ile zakończono niedozwolone leczenie odpowiednio wcześniej przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.

W około połowie badań wykluczano pacjentów z innymi układowymi chorobami zapalnymi (np. autoimmunologiczne choroby reumatyczne, łuszczyca, zapalne choroby jelit). W większości szczegółowo opisano kryteria wyłączenia dot. chorób współistniejących i stanów przed rozpoczęciem badania.

W większości badań większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej (60-98%), wyjątek stanowiły badania Bao 2014 (wyłącznie populacja chińska) i MEASURE5 (rasa biała stanowiła 19%).

Wnioskodawca przedstawił również porównanie populacji z badań względem wnioskowanego programu lekowego.

- Stwierdzono drobne błędy w ekstrakcji danych, które zostały skorygowane w niniejszym raporcie, jednak nie wpływają one na wnioskowanie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tofacytynib vs wybrane komparatory – metaanaliza sieciowa wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) wnioskodawcy, przeprowadzonej w celu pośredniego porównania skuteczności TOF względem obranych komparatorów. Przedstawiono wyniki dla populacji ogółem, wyniki dla różnych subpopulacji znajdują się w AKL wnioskodawcy (rozdz. 6.3). Wyniki przedstawiano w postaci ilorazu szans z 95% przedziałem wiarygodności (OR, 95%CrI) lub w postaci średniej różnicy z 95% przedziałem wiarygodności (MD, 95%CrI) – w tytułach tabel zaznaczono, które wyniki są prezentowane. Należy zwrócić uwagę, że nie we wszystkich badaniach włączonych do porównania pośredniego oceniano wszystkie wybrane punkty końcowe.

Tabela 15. Wyniki NMA, tabela rankingowa: ASAS20 w populacji ogólnej (średnia OR (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.1.1]

UPA 15																					
0,96 (0,47; 1,98)	IXE Q4W																				
0,73 (0,35; 1,53)	0,75 (0,42; 1,37)	TOF 5																			
1,14 (0,59; 2,22)	1,18 (0,72; 1,94)	1,57 (0,93; 2,66)	SEC 150																		
0,72 (0,38; 1,38)	0,75 (0,47; 1,21)	0,99 (0,60; 1,65)	0,63 (0,43; 0,93)	ETA 50																	
0,75 (0,39; 1,45)	0,77 (0,49; 1,21)	1,02 (0,61; 1,74)	0,65 (0,43; 0,98)	1,03 (0,70; 1,51)	ADA 40																
0,41 (0,19; 0,88)	0,42 (0,22; 0,79)	0,56 (0,29; 1,08)	0,36 (0,20; 0,63)	0,56 (0,33; 0,95)	0,54 (0,30; 0,96)	IFX 5															
1,18 (0,46; 3,02)	1,22 (0,53; 2,80)	1,62 (0,69; 3,78)	1,03 (0,47; 2,25)	1,63 (0,74; 3,52)	1,58 (0,71; 3,46)	2,90 (1,19; 7,04)	CERT 200														
0,64 (0,31; 1,34)	0,67 (0,37; 1,20)	0,88 (0,48; 1,63)	0,56 (0,33; 0,94)	0,89 (0,54; 1,46)	0,86 (0,51; 1,44)	1,58 (0,82; 3,06)	0,55 (0,23; 1,28)	GOL 50													
0,86 (0,32; 2,27)	0,89 (0,37; 2,12)	1,18 (0,48; 2,85)	0,75 (0,33; 1,70)	1,19 (0,52; 2,66)	1,15 (0,50; 2,61)	2,11 (0,84; 5,29)	0,73 (0,35; 1,53)	1,34 (0,55; 3,23)	CERT 400												
2,71 (1,50; 4,93)	2,81 (1,88; 4,21)	3,72 (2,41; 5,79)	2,37 (1,78; 3,17)	3,75 (2,92; 4,83)	3,63 (2,73; 4,85)	6,67 (4,10; 11,05)	2,30 (1,11; 4,83)	4,22 (2,76; 6,53)	3,16 (1,47; 6,92)	PBO											
SUCRA																					
97,6%	75,8%	66,8%	64,9%	63,7%	51,4%	38,8%	38,1%	28,1%	24,7%	0,1%											

Wyniki NMA nie wykazały IS różnic w szansie uzyskania odpowiedzi ASAS20 między TOF a obranymi komparatorami. Porównania nie przeprowadzono dla ETA w dawce 25 mg oraz SEC w dawce 300 mg. W rankingu terapii TOF zajął 3. miejsce, za UPA i IXE (SUCRA: 66,8%).

Tabela 16. Wyniki NMA, tabela rankingowa: ASAS40 w populacji ogólnej (średnia OR (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.2.1]

UPA 15											
0,83 (0,23; 2,90)	ETA 50										
1,06 (0,30; 3,64)	1,28 (0,52; 3,25)	SEC 150									
0,69 (0,20; 2,29)	0,83 (0,35; 2,03)	0,65 (0,28; 1,50)	ADA 40								
0,47 (0,11; 1,93)	0,57 (0,21; 1,52)	0,44 (0,14; 1,35)	0,68 (0,23; 2,02)	IFX 5							
0,76 (0,21; 2,85)	0,91 (0,34; 2,61)	0,71 (0,27; 1,93)	1,10 (0,49; 2,57)	1,61 (0,50; 5,43)	IXE Q4W						
0,73 (0,19; 2,83)	0,88 (0,31; 2,61)	0,69 (0,25; 1,93)	1,06 (0,40; 2,90)	1,56 (0,46; 5,43)	0,97 (0,32; 2,90)	TOF 5					
1,10 (0,22; 5,52)	1,32 (0,34; 5,37)	1,03 (0,27; 4,01)	1,59 (0,42; 6,06)	2,34 (0,51; 10,73)	1,45 (0,34; 5,92)	1,50 (0,35; 6,37)	CERT 200				
0,76 (0,20; 2,92)	0,92 (0,33; 2,68)	0,72 (0,26; 1,99)	1,10 (0,41; 2,98)	1,62 (0,48; 5,58)	1,01 (0,33; 2,99)	1,04 (0,33; 3,24)	0,69 (0,16; 2,98)	GOL 50			
0,73 (0,14; 3,65)	0,88 (0,22; 3,57)	0,68 (0,17; 2,68)	1,06 (0,28; 4,06)	1,55 (0,33; 7,15)	0,96 (0,23; 3,95)	1,00 (0,23; 4,25)	0,66 (0,21; 2,06)	0,96 (0,22; 4,10)	CERT 400		
3,15 (1,08; 9,26)	3,80 (1,98; 7,70)	2,97 (1,61; 5,58)	4,57 (2,63; 8,18)	6,73 (2,69; 17,24)	4,17 (1,94; 8,78)	4,32 (1,91; 9,72)	2,87 (0,87; 9,71)	4,15 (1,86; 9,34)	4,34 (1,30; 14,89)	PBO	
SUCRA											
84,4%	65,4%	60,6%	60,2%	58,3%	57,7%	50,8%	41,2%	36,6%	34,0%	0,8%	

W porównaniu nie wykazano IS różnic w szansie uzyskania odpowiedzi ASAS40 między TOF a obranymi komparatorami. Nie przeprowadzono porównań dla ETA w dawce 25 mg oraz SEC w dawce 300 mg. W rankingu terapii TOF zajął 7. miejsce (SUCRA: 50,8%).

Tabela 17. Wyniki NMA, tabela rankingowa: ASAS5/6 w populacji ogólnej (średnia OR (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.3.1]

CERT 200						
1,34 (0,12; 15,17)	ADA 40					
1,35 (0,12; 15,88)	1,01 (0,15; 6,74)	TOF 5				
1,66 (0,25; 10,96)	1,24 (0,11; 13,75)	1,23 (0,10; 13,98)	CERT 400			
2,37 (0,21; 26,11)	1,78 (0,27; 10,98)	1,76 (0,26; 11,22)	1,43 (0,13; 15,87)	ETA 50		
2,93 (0,29; 28,72)	2,19 (0,39; 11,55)	2,18 (0,37; 11,87)	1,77 (0,17; 17,41)	1,24 (0,23; 6,55)	SEC 150	
10,41 (1,40; 80,73)	7,80 (2,11; 28,96)	7,74 (1,97; 30,05)	6,29 (0,83; 49,26)	4,39 (1,23; 16,39)	3,55 (1,26; 10,76)	PBO
SUCRA						
76,5%	68,6%	68,1%	56,8%	43,9%	34,6%	1,5%

W ramach NMA nie wykazano IS różnic w szansie uzyskania odpowiedzi ASAS5/6 między TOF5 a obranymi komparatorami (analiza była możliwa dla 4 technologii alternatywnych: CERT 200 i 400 (dwa schematy dawkowania), ADA40, ETA50 i SEC 150). Porównania nie przeprowadzono dla UPA w dawce 15 mg, ETA w dawce 25 mg, GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg, SEC w dawce 300 mg oraz IXE w dawce 80 mg podawanego co 4 tygodnie. W rankingu terapii TOF5 zajął 3. miejsce, za CERT200 i ADA40 (SUCRA: 68,1%).

Tabela 18. Wyniki NMA, tabela rankingowa: BASDAI50 w populacji ogólnej (średnia OR (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.4.1]

ETA 50										
1,33 (0,09; 20,64)	TOF 5									
0,62 (0,02; 19,06)	0,47 (0,02; 14,28)	CERT 400								
0,85 (0,06; 13,03)	0,64 (0,04; 9,78)	1,36 (0,04; 40,93)	GOL 50							
0,28 (0,02; 3,87)	0,21 (0,01; 2,91)	0,45 (0,01; 12,53)	0,33 (0,02; 4,61)	IXE Q4W						
0,81 (0,06; 11,57)	0,61 (0,04; 8,61)	1,29 (0,04; 37,13)	0,95 (0,06; 13,57)	2,85 (0,33; 29,18)	ADA 40					
0,27 (0,01; 9,30)	0,21 (0,01; 6,98)	0,44 (0,01; 26,16)	0,32 (0,01; 11,04)	0,97 (0,03; 35,77)	0,34 (0,01; 11,29)	IFX 5				
1,45 (0,05; 40,97)	1,09 (0,04; 30,24)	2,32 (0,05; 116,49)	1,71 (0,06; 47,52)	5,12 (0,21; 156,82)	1,79 (0,07; 48,98)	5,28 (0,10; 301,03)	UPA 15			
0,61 (0,02; 18,47)	0,46 (0,02; 13,87)	0,98 (0,06; 15,09)	0,72 (0,02; 21,76)	2,17 (0,08; 72,25)	0,76 (0,03; 22,57)	2,24 (0,04; 137,04)	0,42 (0,01; 20,91)	CERT 200		
3,95 (0,59; 27,19)	2,98 (0,43; 20,54)	6,34 (0,38; 106,83)	4,67 (0,68; 32,46)	13,99 (2,27; 105,69)	4,90 (0,78; 32,34)	14,44 (0,76; 294,18)	2,73 (0,18; 40,90)	6,45 (0,39; 106,87)	PBO	
SUCRA										
80,9%	76,5%	58,9%	58,4%	51,4%	50,5%	45,0%	36,5%	35,4%	6,6%	

Wyniki NMA nie wykazały IS różnic między TOF5 a obranymi komparatorami w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi BASDAI50. Porównania nie przeprowadzono dla ETA w dawce 25 mg oraz SEC w obu dawkach (150 mg i 300 mg). W rankingu terapii TOF5 zajął 2. miejsce, za ETA50 (SUCRA: 76,5%).

Tabela 19. Wyniki NMA, tabela rankingowa: BASDAI w populacji ogólnej (średnia MD (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.5.1]

TOF 5										
0,09 (-0,41; 0,59)	ADA 40									
0,08 (-0,42; 0,58)	-0,01 (-0,40; 0,37)	ETA 50								
0,07 (-0,75; 0,89)	-0,02 (-0,77; 0,74)	-0,01 (-0,76; 0,75)	CERT 400							
0,17 (-0,40; 0,74)	0,07 (-0,35; 0,50)	0,09 (-0,39; 0,56)	0,09 (-0,71; 0,90)	IXE Q4W						
1,70 (0,83; 2,56)	1,61 (0,80; 2,41)	1,62 (0,85; 2,38)	1,62 (0,59; 2,66)	1,53 (0,68; 2,38)	IFX 5					
0,87 (0,16; 1,58)	0,78 (0,15; 1,41)	0,79 (0,16; 1,43)	0,80 (-0,11; 1,71)	0,71 (0,01; 1,40)	-0,83 (-1,77; 0,12)	GOL 50				
-0,27 (-0,79; 0,24)	-0,37 (-0,77; 0,04)	-0,36 (-0,77; 0,06)	-0,35 (-1,12; 0,42)	-0,44 (-0,93; 0,05)	-1,97 (-2,79; -1,16)	-1,15 (-1,80; -0,50)	SEC 150			
0,17 (-0,65; 1,00)	0,08 (-0,68; 0,84)	0,09 (-0,67; 0,86)	0,10 (-0,68; 0,88)	0,01 (-0,81; 0,82)	-1,52 (-2,56; -0,48)	-0,70 (-1,62; 0,22)	0,45 (-0,33; 1,22)	CERT 200		
-1,33 (-1,75; -0,91)	-1,42 (-1,69; -1,15)	-1,41 (-1,68; -1,13)	-1,40 (-2,11; -0,70)	-1,49 (-1,88; -1,11)	-3,03 (-3,78; -2,27)	-2,20 (-2,77; -1,63)	-1,05 (-1,36; -0,75)	-1,50 (-2,21; -0,79)	PBO	
SUCRA										
99,5%	87,7%	56,1%	54,1%	49,2%	48,4%	46,8%	40,6%	17,7%	0,0%	

Wyniki NMA wykazały IS mniejszą redukcję w punktacji kwestionariusza BASDAI dla porównania TOF vs GOL50 i IFX5. Nie wykazano IS różnic między TOF5 a pozostałymi komparatorami. Porównania nie przeprowadzono dla UPA (15 mg), ETA w dawce 25 mg oraz SEC w dawce 300 mg. W rankingu terapii TOF5 zajął 1. miejsce (SUCRA: 99,5%).

Tabela 20. Wyniki NMA, tabela rankingowa: BASFI w populacji ogólnej (średnia MD (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.6.1]

TOF 5										
-0,04 (-1,02; 0,94)	ADA 40									
1,00 (-0,26; 2,31)	1,04 (-0,11; 2,23)	IFX 5								
0,19 (-0,72; 1,20)	0,23 (-0,53; 1,08)	-0,81 (-1,82; 0,23)	ETA 50							
-0,14 (-1,50; 1,23)	-0,10 (-1,34; 1,16)	-1,14 (-2,66; 0,34)	-0,33 (-1,61; 0,85)	UPA 15						
0,31 (-0,78; 1,42)	0,35 (-0,61; 1,32)	-0,69 (-1,98; 0,56)	0,12 (-0,86; 1,01)	0,45 (-0,89; 1,80)	GOL 50					
0,07 (-1,00; 1,16)	0,11 (-0,71; 0,95)	-0,93 (-2,20; 0,30)	-0,12 (-1,08; 0,75)	0,21 (-1,11; 1,54)	-0,24 (-1,30; 0,82)	IXE Q4W				
-0,04 (-1,44; 1,38)	0,00 (-1,30; 1,31)	-1,04 (-2,60; 0,49)	-0,23 (-1,56; 1,01)	0,10 (-1,50; 1,70)	-0,35 (-1,75; 1,04)	-0,11 (-1,49; 1,26)	CERT 400			
-0,14 (-1,54; 1,26)	-0,10 (-1,39; 1,20)	-1,14 (-2,70; 0,38)	-0,33 (-1,65; 0,90)	0,00 (-1,60; 1,60)	-0,45 (-1,84; 0,94)	-0,21 (-1,58; 1,16)	-0,10 (-1,33; 1,13)	CERT 200		
-1,14 (-1,93; -0,34)	-1,10 (-1,68; -0,51)	-2,14 (-3,17; -1,15)	-1,33 (-1,91; -0,83)	-1,00 (-2,10; 0,11)	-1,45 (-2,22; -0,69)	-1,21 (-1,95; -0,48)	-1,10 (-2,27; 0,06)	-1,00 (-2,16; 0,16)	PBO	
SUCRA										
93,7%	68,7%	60,7%	53,1%	48,3%	47,0%	45,0%	41,2%	41,0%	1,3%	

Nie wykazano IS różnic między TOF5 a obranymi komparatorami. Nie przeprowadzono analizy dla ETA w dawce 25 mg oraz SEC w obu dawkach (150 mg i 300 mg). W rankingu terapii TOF5 zajął 1. miejsce (SUCRA: 93,7%).

Tabela 21. Wyniki NMA, tabela rankingowa: BASMI w populacji ogólnej (średnia MD (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.7.1]

IFX 5										
-0,40 (-0,81; 0,01)	ETA 50									
-0,66 (-1,08; -0,25)	-0,26 (-0,45; -0,07)	TOF 5								
-0,72 (-1,13; -0,31)	-0,32 (-0,50; -0,14)	-0,06 (-0,25; 0,13)	ADA 40							
-0,80 (-1,31; -0,29)	-0,40 (-0,76; -0,04)	-0,14 (-0,50; 0,23)	-0,08 (-0,43; 0,28)	CERT 200						
-0,80 (-1,24; -0,36)	-0,40 (-0,64; -0,16)	-0,13 (-0,39; 0,12)	-0,08 (-0,32; 0,17)	0,00 (-0,39; 0,39)	UPA 15					
-0,90 (-1,31; -0,49)	-0,50 (-0,69; -0,31)	-0,24 (-0,44; -0,04)	-0,18 (-0,37; 0,01)	-0,10 (-0,46; 0,26)	-0,10 (-0,35; 0,15)	GOL 50				
-1,00 (-1,51; -0,49)	-0,60 (-0,96; -0,24)	-0,34 (-0,70; 0,03)	-0,28 (-0,63; 0,08)	-0,20 (-0,53; 0,13)	-0,20 (-0,59; 0,19)	-0,10 (-0,46; 0,26)	CERT 400			
-1,10 (-1,49; -0,71)	-0,70 (-0,83; -0,57)	-0,44 (-0,58; -0,29)	-0,38 (-0,50; -0,25)	-0,30 (-0,63; 0,03)	-0,30 (-0,51; -0,09)	-0,20 (-0,34; -0,06)	-0,10 (-0,43; 0,23)	PBO		
SUCRA										
99,6%	87,6%	66,3%	57,2%	45,4%	44,3%	28,2%	17,4%	4,0%		

Wyniki NMA wykazały IS poprawę wyniku BASMI w grupie TOF5 vs GOL50. IS gorszą poprawę wyniku BASMI wykazano dla porównania TOF vs ETA50 i IFX5. Nie wykazano IS różnic między TOF5 a pozostałymi komparatorami. Nie przeprowadzono porównania dla IXE w dawce 80 mg podawanego co 4 tygodnie, ETA w dawce 25 mg oraz SEC w obu dawkach (150 mg i 300 mg). W rankingu terapii TOF5 zajął 3. miejsce, za IFX5 i ETA50 (SUCRA: 66,3%).

Tabela 22. Wyniki NMA, tabela rankingowa: ASDAS w populacji ogólnej (średnia MD (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.8.1]

ADA 40									
0,02 (-1,03; 1,06)	CERT 200								
-0,13 (-0,82; 0,56)	-0,15 (-1,24; 0,95)	IXE Q4W							
-0,18 (-1,24; 0,87)	-0,20 (-1,14; 0,74)	-0,05 (-1,15; 1,05)	CERT 400						
-0,28 (-1,29; 0,73)	-0,30 (-1,57; 0,97)	-0,15 (-1,22; 0,90)	-0,10 (-1,36; 1,17)	UPA 15					
-0,33 (-1,15; 0,46)	-0,36 (-1,47; 0,75)	-0,21 (-1,09; 0,65)	-0,16 (-1,27; 0,95)	-0,06 (-1,13; 1,01)	TOF 5				
-0,48 (-1,49; 0,52)	-0,50 (-1,76; 0,76)	-0,35 (-1,41; 0,70)	-0,30 (-1,57; 0,97)	-0,20 (-1,43; 1,03)	-0,14 (-1,21; 0,93)	ETA 50			
-1,18 (-1,69; -0,67)	-1,20 (-2,12; -0,28)	-1,05 (-1,65; -0,45)	-1,00 (-1,92; -0,08)	-0,90 (-1,77; -0,02)	-0,84 (-1,46; -0,21)	-0,70 (-1,56; 0,16)	PBO		
SUCRA									
76,4%	74,7%	63,3%	57,6%	49,4%	43,6%	33,3%	1,6%		

Wyniki NMA nie wykazały IS różnic między TOF5 a analizowanymi komparatorami (5 terapii: ADA 40, CERT 200 i 400 (dwa schematy), IXE Q4W, UPA 15, ETA 50). Porównania nie przeprowadzono dla ETA w dawce 25 mg, GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg oraz SEC w obu dawkach (150 mg i 300 mg). W rankingu terapii TOF5 zajął 6. miejsce (SUCRA: 43,6%).

Tabela 23. Wyniki NMA, tabela rankingowa: CRP/hsCRP w populacji ogólnej (średnia MD (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.9.1]

IFX 5									
-0,47 (-15,79; 15,66)	ETA 50								
-1,75 (-16,94; 14,09)	-1,28 (-13,64; 10,96)	IXE Q4W							
-2,07 (-16,26; 12,36)	-1,60 (-12,59; 8,80)	-0,32 (-9,88; 8,79)	ADA 40						
-2,07 (-20,09; 15,95)	-1,60 (-17,32; 13,32)	-0,32 (-15,80; 14,52)	0,00 (-13,97; 13,77)	SEC 150					
-6,58 (-24,14; 11,01)	-6,12 (-21,47; 8,35)	-4,84 (-19,88; 9,52)	-4,51 (-18,03; 8,74)	-4,51 (-21,84; 12,78)	UPA 15				
-7,98 (-25,52; 9,62)	-7,52 (-22,82; 6,96)	-6,24 (-21,28; 8,08)	-5,91 (-19,38; 7,34)	-5,91 (-23,18; 11,35)	-1,40 (-18,24; 15,45)	GOL 50			
-13,25 (-28,21; 2,62)	-12,78 (-24,92; -0,55)	-11,50 (-23,33; 0,57)	-11,18 (-21,15; -0,52)	-11,18 (-25,82; 4,37)	-6,67 (-20,80; 8,43)	-5,27 (-19,35; 9,77)	TOF 5		
-14,98 (-27,96; -1,99)	-14,52 (-23,79; -6,05)	-13,24 (-22,10; -4,99)	-12,91 (-19,04; -7,02)	-12,91 (-25,42; -0,42)	-8,40 (-20,38; 3,61)	-7,00 (-18,91; 4,92)	-1,73 (-10,60; 6,19)	PBO	
SUCRA									
75,0%	74,9%	67,8%	66,6%	65,5%	42,6%	36,3%	14,8%	6,5%	

Wyniki NMA wykazały IS większą poprawę wyniku CRP/hsCRP w grupie TOF5 vs ADA40 i ETA50. Nie wykazano IS różnic między TOF5 a pozostałymi komparatorami. Nie przeprowadzono porównania dla ETA w dawce 25 mg, SEC w dawce 300 mg oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg). W rankingu terapii TOF5 zajął przedostatnie (8.) miejsce, wyprzedzając PLC (SUCRA: 14,8%).

Tabela 24. Wyniki NMA, tabela rankingowa: ASQoL w populacji ogólnej (średnia MD (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.10.1]

ETA 50					
-1,00 (-3,30; 1,30)	ADA 40				
-1,09 (-3,37; 1,19)	-0,09 (-1,44; 1,26)	TOF 5			
-1,64 (-3,82; 0,54)	-0,44 (-1,62; 0,74)	-0,34 (-1,48; 0,80)	SEC 150		
-1,70 (-3,87; 0,47)	-0,70 (-1,86; 0,46)	-0,61 (-1,72; 0,51)	-0,26 (-1,17; 0,64)	UPA 15	
-3,20 (-5,28; -1,12)	-2,20 (-3,18; -1,22)	-2,11 (-3,04; -1,17)	-1,76 (-2,42; -1,11)	-1,50 (-2,12; -0,87)	PBO
SUCRA					
89,4%	68,0%	64,0%	46,5%	32,2%	0,0%

Nie wykazano IS różnic między TOF5 a komparatorami: ETA 50, ADA, 40, SEC 150 i UPA 15. Nie przeprowadzono porównania dla ETA w dawce 25 mg, GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg, SEC w dawce 300 mg, IXE w dawce 80 mg podawanego co 4 tygodnie oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg). W rankingu terapii TOF5 zajął 3. miejsce, za ETA50 i ADA40 (SUCRA: 64,0%).

Tabela 25. Wyniki NMA, tabela rankingowa: SF-36 PCS w populacji ogólnej (średnia MD (95%CrI)) [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.3.11.1]

IFX 5							
7,03 (2,55; 12,16)	GOL 50						
7,13 (2,71; 12,18)	0,11 (-4,46; 4,63)	IXE Q4W					
8,08 (4,02; 12,73)	1,05 (-3,14; 5,15)	0,94 (-2,65; 4,49)	ADA 40				
8,17 (3,67; 13,31)	1,14 (-3,50; 5,77)	1,04 (-3,51; 5,59)	0,09 (-4,05; 4,29)	TOF 5			
9,02 (3,22; 15,45)	2,00 (-3,95; 7,95)	1,89 (-3,98; 7,83)	0,95 (-4,62; 6,60)	0,85 (-5,09; 6,84)	ETA 50		
9,00 (4,92; 13,72)	1,97 (-2,24; 6,14)	1,87 (-2,25; 5,98)	0,92 (-2,75; 4,61)	0,83 (-3,39; 5,04)	-0,03 (-5,68; 5,59)	SEC 150	
11,82 (8,58; 15,68)	4,80 (1,53; 8,06)	4,69 (1,54; 7,86)	3,75 (1,21; 6,35)	3,65 (0,38; 6,95)	2,80 (-2,18; 7,77)	2,83 (0,21; 5,47)	PBO
SUCRA							
99,8%	65,8%	64,6%	49,0%	47,8%	36,8%	33,8%	2,4%

Wyniki NMA wykazały IS niższą poprawę wyniku SF-36 PCS dla porównania TOF vs IFX5. Nie wykazano IS różnic między TOF5 a pozostałymi komparatorami. Porównania nie przeprowadzono dla UPA w dawce 15 mg, ETA w dawce 25 mg, SEC w dawce 300 mg, oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg). W rankingu terapii TOF5 zajął 5. miejsce (SUCRA: 47,8%).

Poniżej przedstawiono zebrane wyniki przeprowadzonej NMA. Na zielono oznaczono wyniki wskazujące na wyższą liczbowo skuteczność (lub bezpieczeństwo) TOF, zaś na czerwono niższą; ciemniejsze kolory oznaczają IS wyniki.

Tabela 26. Zestawienie zbiorcze wyników NMA dla populacji ogólnej* [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.5]

TOF 5 (inhibitor kinazy JAK) vs:	Inhibitory kinazy JAK			Inhibitory TNF				Inhibitory IL-17	
	UPA 15	ADA 40	CERT 200	CERT 400	GOL 50	ETA 50	IFX 5	SEC 150	IXE Q4W
Populacja ogółem									
ASAS20 OR (95% CrI)	1,37 (0,66; 2,87)	1,02 (0,61; 1,74)	1,62 (0,69; 3,78)	1,18 (0,48; 2,85)	0,88 (0,48; 1,63)	0,99 (0,60; 1,65)	0,56 (0,29; 1,08)	1,57 (0,93; 2,66)	1,32 (0,73; 2,41)
ASAS40 OR (95% CrI)	1,37 (0,35; 5,23)	0,95 (0,34; 2,50)	1,50 (0,35; 6,37)	1,00 (0,23; 4,25)	1,04 (0,33; 3,24)	1,14 (0,38; 3,19)	0,64 (0,18; 2,18)	1,46 (0,52; 4,00)	1,04 (0,34; 3,16)
ASAS5/6 OR (95% CrI)	-	0,99 (0,15; 6,48)	0,74 (0,06; 8,30)	1,23 (0,10; 13,98)	-	1,76 (0,26; 11,22)	-	2,18 (0,37; 11,87)	-
BASDAI50 OR (95% CrI)	1,09 (0,04; 30,24)	0,61 (0,04; 8,61)	0,46 (0,02; 13,87)	0,47 (0,02; 14,28)	0,64 (0,04; 9,78)	0,75 (0,05; 11,26)	0,21 (0,01; 6,98)	-	0,21 (0,01; 2,91)
BASDAI MD (95% CrI)	-	0,09 (-0,41; 0,59)	0,17 (-0,65; 1,00)	0,07 (-0,75; 0,89)	0,87 (0,16; 1,58)	0,08 (-0,42; 0,58)	1,70 (0,83; 2,56)	-0,27 (-0,79; 0,24)	0,17 (-0,40; 0,74)
BASFI MD (95% CrI)	-0,14 (-1,50; 1,23)	-0,04 (-1,02; 0,94)	-0,14 (-1,54; 1,26)	-0,04 (-1,44; 1,38)	0,31 (-0,78; 1,42)	0,19 (-0,72; 1,20)	1,00 (-0,26; 2,31)	-	0,07 (-1,00; 1,16)
BASMI MD (95% CrI)	-0,13 (-0,39; 0,12)	-0,06 (-0,25; 0,13)	-0,14 (-0,50; 0,23)	-0,34 (-0,70; 0,03)	-0,24 (-0,44; -0,04)	0,26 (0,07; 0,45)	0,66 (0,25; 1,08)	-	-
ASDAS MD (95% CrI)	0,06 (-1,01; 1,13)	0,33 (-0,46; 1,15)	0,36 (-0,75; 1,47)	0,16 (-0,95; 1,27)	-	-0,14 (-1,21; 0,93)	-	-	0,21 (-0,65; 1,09)
CRP/hsCRP MD (95% CrI)	6,67 (-8,43; 20,80)	11,18 (0,52; 21,15)	-	-	5,27 (-9,77; 19,35)	12,78 (0,55; 24,92)	13,25 (-2,62; 28,21)	11,18 (-4,37; 25,82)	11,50 (-0,57; 23,33)
ASQoL MD (95% CrI)	-0,61 (-1,72; 0,51)	0,09 (-1,26; 1,44)	-	-	-	1,09 (-1,18; 3,37)	-	-0,34 (-1,48; 0,80)	-
SF-36 PCS MD (95% CrI)	-	-0,09 (-4,29; 4,05)	-	-	-1,14 (-5,77; 3,50)	0,85 (-5,09; 6,84)	-8,17 (-13,31; -3,67)	0,83 (-3,39; 5,04)	-1,04 (-5,59; 3,51)
Zakończenie leczenia z powodu AEs OR (95% CrI)	1,64 (0,05; 62,17)	-	-	-	-	0,65 (0,03; 9,51)	-	0,82 (0,05; 13,09)	-
SAEs OR (95% CrI)	1,64 (0,03; 105,25)	0,36 (0,01; 8,17)	-	-	-	-	-	1,65 (0,20; 15,72)	1,07 (0,02; 71,14)

* w ramach NMA nie było możliwości przeprowadzenia porównania dla ETA w dawce 25 mg oraz SEC w dawce 300 mg

Wyniki opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki opracowania wtórnego włączonego do AKL wnioskodawcy. Przytoczono wyniki dla porównania TOF z obranymi komparatorami.

Tabela 27. Wyniki opracowania wtórnego Deodhar 2020

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski autorów																																															
Deodhar 2020	<p>Cel opracowania: porównanie skuteczności obecnie dostępnych oraz badanych terapii (bLMPCh i OSM) stosowanych w leczeniu aktywnego ZZSK</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przeszukane bazy: platforma OVID: OVID MEDLINE, Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations, Embase oraz CENTRAL Database Cochrane Library (Wiley)</p> <p>Oceniana interwencja: ADA, apremilast (APR), CERT, ETA, filgotinib, IFX, iksekizumab (IXE), GOL (formy dożylna i podskórna), placebo (PLC), risankizumab, SEC, TOF, ustekinumab</p> <p>Oceniana populacja: dorośli pacjenci z aktywnym ZZSK</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT</p>	<p>Wyniki: przedstawiono wyniki NMA dla punktów końcowych ASAS20, zmiana względem wartości początkowych w BASFI oraz zmiana względem wartości początkowych w stężeniu CRP</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TOF 5 mg vs</th> <th>ASAS20 OR (95%CI)</th> <th>BASFI MD (95%CI)</th> <th>CRP MD (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADA 40 mg</td> <td>2,45 (0,89; 7,25)</td> <td>0,13 (-1,57; 1,85)*</td> <td>0,61 (-0,65; 1,87)*</td> </tr> <tr> <td>CERT 200 mg</td> <td>3,11 (0,9; 10,81)</td> <td>-0,03 (-2,09; 2,18)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>CERT 400 mg</td> <td>2,27 (0,63; 7,83)</td> <td>0,09 (-1,99; 2,26)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>ETA 25 mg</td> <td>1,86 (0,63; 5,44)</td> <td>-0,37 (-2,05; 1,53)</td> <td>0,58 (-0,84; 2,13)**</td> </tr> <tr> <td>ETA 50 mg</td> <td>1,5 (0,45; 5,01)</td> <td>bd</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>GOL 50 mg</td> <td>2,66 (0,87; 8,09)</td> <td>0,43 (-1,4; 2,3)*</td> <td>0,17 (-1,37; 1,73)*</td> </tr> <tr> <td>IFX 5 mg/kg</td> <td>1,68 (0,5; 5,62)</td> <td>0,79 (-1,04; 2,68)*</td> <td>1,21 (-0,33; 2,82)*</td> </tr> <tr> <td>IXE 80 mg Q4W</td> <td>2,92 (0,97; 8,7)</td> <td>0,18 (-1,57; 2,04)*</td> <td>0,7 (-0,67; 2,14)*</td> </tr> <tr> <td>SEC S.C. 150 mg</td> <td>2,78 (0,96; 8,42)</td> <td>0,48 (-1,6; 2,58)*</td> <td>-0,12 (-1,58; 1,38)</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>4,24 (1,55; 11,79) IS</td> <td>-1,01 (-2,55; 0,54)</td> <td>-0,6 (-1,73; 0,56)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów: spośród porównywanych interwencji w ocenianych punktach końcowych najlepsze wyniki osiągnęły:</p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS20 – TOF5; zmiana względem wartości początkowych w BASFI – GOL IV 2 mg/kg; zmiana względem wartości początkowych w stężeniu CRP – IFX 5 mg/kg. 				TOF 5 mg vs	ASAS20 OR (95%CI)	BASFI MD (95%CI)	CRP MD (95%CI)	ADA 40 mg	2,45 (0,89; 7,25)	0,13 (-1,57; 1,85)*	0,61 (-0,65; 1,87)*	CERT 200 mg	3,11 (0,9; 10,81)	-0,03 (-2,09; 2,18)	bd	CERT 400 mg	2,27 (0,63; 7,83)	0,09 (-1,99; 2,26)	bd	ETA 25 mg	1,86 (0,63; 5,44)	-0,37 (-2,05; 1,53)	0,58 (-0,84; 2,13)**	ETA 50 mg	1,5 (0,45; 5,01)	bd	bd	GOL 50 mg	2,66 (0,87; 8,09)	0,43 (-1,4; 2,3)*	0,17 (-1,37; 1,73)*	IFX 5 mg/kg	1,68 (0,5; 5,62)	0,79 (-1,04; 2,68)*	1,21 (-0,33; 2,82)*	IXE 80 mg Q4W	2,92 (0,97; 8,7)	0,18 (-1,57; 2,04)*	0,7 (-0,67; 2,14)*	SEC S.C. 150 mg	2,78 (0,96; 8,42)	0,48 (-1,6; 2,58)*	-0,12 (-1,58; 1,38)	PLC	4,24 (1,55; 11,79) IS	-1,01 (-2,55; 0,54)	-0,6 (-1,73; 0,56)
TOF 5 mg vs	ASAS20 OR (95%CI)	BASFI MD (95%CI)	CRP MD (95%CI)																																														
ADA 40 mg	2,45 (0,89; 7,25)	0,13 (-1,57; 1,85)*	0,61 (-0,65; 1,87)*																																														
CERT 200 mg	3,11 (0,9; 10,81)	-0,03 (-2,09; 2,18)	bd																																														
CERT 400 mg	2,27 (0,63; 7,83)	0,09 (-1,99; 2,26)	bd																																														
ETA 25 mg	1,86 (0,63; 5,44)	-0,37 (-2,05; 1,53)	0,58 (-0,84; 2,13)**																																														
ETA 50 mg	1,5 (0,45; 5,01)	bd	bd																																														
GOL 50 mg	2,66 (0,87; 8,09)	0,43 (-1,4; 2,3)*	0,17 (-1,37; 1,73)*																																														
IFX 5 mg/kg	1,68 (0,5; 5,62)	0,79 (-1,04; 2,68)*	1,21 (-0,33; 2,82)*																																														
IXE 80 mg Q4W	2,92 (0,97; 8,7)	0,18 (-1,57; 2,04)*	0,7 (-0,67; 2,14)*																																														
SEC S.C. 150 mg	2,78 (0,96; 8,42)	0,48 (-1,6; 2,58)*	-0,12 (-1,58; 1,38)																																														
PLC	4,24 (1,55; 11,79) IS	-1,01 (-2,55; 0,54)	-0,6 (-1,73; 0,56)																																														

* obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

** obliczone przez analityków Agencji na podstawie dostępnych danych;

Skróty: ADA – adalimumab; bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; CERT – certolizumab pegol; CRP – białko C reaktywne; ETA – etanercept; GOL – golimumab; IFX – infliksymab; IV – dożylnie (ang. intravenous); NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); OSM – doustne małe cząsteczki (ang. oral small molecules); RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*); SEC – sekukinumab; S.C. – podskórnie (łac. subcutis); TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumour necrosis factor); TOF – tofacytynib; ZZSK – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Tofacytynib vs PLC – badania randomizowane

W ramach AWA zdecydowano o przedstawieniu również wyników porównania TOF z PLC. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla grup stosujących TOF w dawce 5 mg dwa razy dziennie (zgodnie z ChPL Xeljanz). W niniejszym raporcie przytoczono jedynie wyniki dla populacji ogólnej¹. Wyniki dla poszczególnych subpopulacji zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy (rozdz. 5.4., 5.5). Ponadto przytoczono wyniki wyłącznie dla punktów końcowych uwzględnionych w NMA.

- Zarówno w badaniu Deodhar 2021, jak i van der Heijde 2017, odpowiedź ASAS20 uzyskało prawie dwukrotnie więcej pacjentów stosujących TOF5 niż PLC, wyniki były istotne statystycznie. Metaanaliza danych wykazała analogiczne wyniki.
- W badaniu Deodhar 2021, jak i van der Heijde 2017, odpowiedź ASAS40 uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących TOF5 niż PLC. Metaanaliza wykazała analogiczne wyniki – stosowanie TOF5 prawie trzykrotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ASAS40.
- W obu badaniach odpowiedź ASAS5/6 uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących TOF5 niż PLC. Metaanaliza wykazała analogiczne wyniki – stosowanie TOF5 prawie pięciokrotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ASAS5/6.

¹ W badaniach rozróżniono subpopulacje, które zostały wyróżnione na podstawie czynników stratyfikacji, pod kątem m.in. wcześniejszego stosowania biologicznych LMPCh (nieleczeni vs pacjenci oporni lub nieodpowiadający lub nietolerujący leczenia inhibitorami TNF) i stężenia CRP (wysokie vs niskie). Odstąpiono od opisywania wyników dla tych subpopulacji, ze względu na to, iż zawierają się one w populacji ogólnej, a

- Zarówno w badaniu Deodhar 2021, jak i van der Heijde 2017, wykazano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w grupie stosującej TOF względem PLC, jednak tylko w badaniu Deodhar 2021 wynik był IS. Metaanaliza wykazała ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w grupie stosującej TOF względem PLC.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności stosowania TOF vs PLC w populacji ogólnej

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	n/N (%)		RB (95% CI) p [^]	RD (95% CI) p [^]	NNT (95% CI)
			TOF5	PLC			
ASAS							
Odpowiedź ASAS20*	Deodhar 2021	16	75/133 (56,4)	40/136 (29,4)	p<0,0001 ^{^^}		
					1,92 (1,42; 2,59) p<0,0001	0,27 (0,16; 0,38) p<0,0001	4 (3; 7)
	van der Heijde 2017	12	42/52 (80,8%)	21/51 (41,2%)	p≤0,001 ^{^^}		
					1,96 (1,38; 2,79) p=0,0002	0,40 (0,22; 0,57) p<0,0001	3 (2; 5)
	Metaanaliza (<i>Fixed Effect</i>) heterogeniczność p=0,9225		117/185 (63,2) [^]	61/187 (32,6) [^]	1,93 (1,53; 2,44) p<0,0001	0,30 (0,21; 0,40) p<0,0001	4 (3; 5)
	Deodhar 2021 (<i>open label</i>)	48	TOF5: 65,4%	PLC→TOF5: 60,3%	X		
Odpowiedź ASAS40*	Deodhar 2021	16	54/133 (40,6)	17/136 (12,5)	p<0,0001 ^{^^}		
					3,25 (1,99; 5,30) p<0,0001	0,28 (0,18; 0,38) p<0,0001	4 (3; 6)
	van der Heijde 2017	12	24/52 (46,2)	10/51 (19,6)	p≤0,01 ^{^^}		
					2,35 (1,26; 4,41) p=0,0076	0,27 (0,09; 0,44) p=0,0028	4 (3; 11)
	Metaanaliza (<i>Fixed Effect</i>) heterogeniczność p=0,4268		78/185 (42,2) [^]	27/187 (14,4) [^]	2,91 (1,98; 4,29) p<0,0001	0,28 (0,19; 0,36) p<0,0001	4 (3; 6);
	Deodhar 2021 (<i>open label</i>)	48	TOF 5: 50,4%	PLC→TOF5: 44,9%	X		
Odpowiedź ASAS 5/6**	Deodhar 2021	16	58/133 (43,6)	10/136 (7,4)	p<0,001 ^{^^}		
					5,93 (3,17; 11,10) p<0,0001	0,36 (0,27; 0,46) p<0,0001	3 (3; 4)
	van der Heijde 2017	12	26/52 (50,0)	8/51 (15,7)	p≤0,001 ^{^^}		
					3,19 (1,60; 6,37) p=0,0010	0,34 (0,17; 0,51) p<0,0001	3 (2; 6)
	Metaanaliza (<i>Random Effect</i>) heterogeniczność p<0,0001		84/185 (45,4) [^]	18/187 (9,6) [^]	4,70 (2,95; 7,48) p<0,0001	0,36 (0,27; 0,44) p<0,0001	3 (3; 4)
	Deodhar 2021 (<i>open label</i>)	48	TOF 5: 43,6%	PLC→TOF5: 44,9%	X		
BASDAI							
Odpowiedź BASDAI50	Deodhar 2021	16	57/133 (42,9)	24/136 (17,7)	p<0,001 ^{^^}		
					2,43 (1,61; 3,67) p<0,0001	0,25 (0,15; 0,36) p<0,0001	4 (3; 7)
	van der Heijde 2017	12	22/52 (42,3)	12/51 (23,5)	p≤0,05		
					1,80 (1,00; 3,24) p=0,0504	0,19 (0,01; 0,37) p=0,0384	-
	Metaanaliza (<i>Fixed Effect</i>) heterogeniczność p=0,4114		79/185 (42,7) [^]	36/187 (19,2) [^]	2,22 (1,58; 3,10) p<0,0001	0,23 (0,14; 0,33) p<0,0001	5 (4; 7);
	Deodhar 2021 (<i>open label</i>)	48	TOF 5: 51,1%	PLC→TOF5: 40,4%	X		

[^] obliczone przez wnioskodawcę na podst. dostępnych danych;

^{^^} dane z publikacji źródłowej;

* analiza z uwzględnieniem kontroli błędu I rodzaju w badaniu Deodhar 2021;

** analiza bez uwzględnienia kontroli błędu I rodzaju w badaniu Deodhar 2021;

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); TOF – tofacytynib

W przypadku analizy danych ciągłych:

- W obu analizowanych badaniach odnotowano IS większą zmianę wyniku BASFI na korzyść TOF względem PLC. Również wyniki metaanalizy wskazują na IS większą średnią różnicę na korzyść TOF względem PLC.
- W badaniu Deodhar 2021, jak i van der Heijde 2017, odnotowano IS większą średnią zmianę wyniku ASDAS na korzyść TOF (zmniejszenie wyniku ASDAS) względem PLC. Metaanaliza wykazała analogiczne wyniki.
- Zmiana stężenia hsCRP (mg/dl) jest jedną z domen wchodzących w skład oceny ASDAS. W badaniu Deodhar 2021 odnotowano IS większą średnią zmianę stężenia hsCRP na korzyść TOF (spadek stężenia hsCRP) względem PLC. Nie odnotowano IS zmian w badaniu van der Heijde 2017, jednak wynik metaanalizy wskazuje na IS większą średnią zmianę stężenia hsCRP w grupie ToF względem PLC.
- Zarówno w badaniu Deodhar 2021, jak i van der Heijde 2017, odnotowano IS większą średnią zmianę wyniku BASDAI na korzyść TOF (zmniejszenie wyniku BASDAI) względem PLC. Zmiana wyniku BASDAI była również istotna klinicznie (>2 jednostki w grupach stosujących TOF). Metaanaliza wykazała analogiczne wyniki.
- Odnotowano IS większą średnią zmianę wyniku BASMI w grupie stosującej TOF względem PLC w badaniu Deodhar 2021. Nie odnotowano IS różnic między grupami w badaniu van der Heijde 2017, jednak wynik metaanalizy wskazuje na IS większą średnią zmianę wyniku BASMI w grupie stosującej TOF względem PLC.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności stosowania TOF vs PLC w populacji ogólnej

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TOF5		PLC		MD (95% CI)
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
Średnia zmiana komponentów ASAS							
BASFI (NRS)	Deodhar 2021	16	129	-2,05 (1,93 [^])	131	-0,82 (1,95 [^])	p<0,0001 ^{^^} -1,23 (-1,70; -0,76) p<0,0001
	van der Heijde 2017	12	52	-2,4 (2,16 [^])	51	-1,4 (2,14 [^])	p≤0,05 ^{^^} -1,00 (-1,83; -0,17) p=0,0183
	Metaanaliza (Fixed Effect) heterogeniczność p=0,6369						-1,17 (-1,58; -0,76) p<0,0001
	Deodhar 2021 (open label)	48	113	TOF5: -2,6	113	PLC→TOF5: -2,3	X
ASDAS							
Średnia zmiana ASDAS*	Deodhar 2021	16	129	-1,36 (0,80')	131	-0,39 (0,80')	p<0,0001 ^{^^} -0,97 (-1,16; -0,78) p<0,0001
	van der Heijde 2017	12	52	-1,4 (0,72')	51	-0,7 (0,71')	p≤0,001 ^{^^} -0,70 (-0,98; -0,42) p<0,0001
	Metaanaliza (Fixed Effect) heterogeniczność p=0,1172						-0,88 (-1,04; -0,72) p<0,0001
	Deodhar 2021 (open label)	48	100	TOF5: -1,70	103	PLC→TOF5: -1,50	X
Średnia zmiana hsCRP [mg/dl]*	Deodhar 2021	16	129	-1,05 (1,14')	131	-0,09 (1,14')	p<0,0001 ^{^^} -0,96 (-1,24; -0,68) p<0,0001
	van der Heijde 2017	12	51	-0,7 (6,43')	45	-0,1 (12,07')	-0,60 (-4,54; 3,34) p=0,7655
	Metaanaliza (Fixed Effect) heterogeniczność p=0,8583						-0,96 (-1,23; -0,68) p<0,0001
	Deodhar 2021 (open label)	48	100	TOF5: -1,17	103	PLC→TOF5: -1,11	X

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TOF5		PLC		MD (95% CI)
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
BASDAI							
Średnia zmiana BASDAI	Deodhar 2021	16	129	-2,55 (2,04')	131	-1,11 (1,95')	p<0,001 ^{^^} -1,44 (-1,93; -0,95) p=0,0001
	van der Heijde 2017	12	52	-2,9 (2,16')	51	-1,9 (2,14')	p≤0,01 ^{^^} -1,00 (-1,83; -0,17) p=0,0183
	Metaanaliza (<i>Fixed Effect</i>) heterogeniczność p=0,3699						-1,33 (-1,75; -0,91) p<0,0001
	Deodhar 2021 (<i>open label</i>)	48	113	TOF5: -3,3	113	PLC→TOF5: -2,8	X
BASMI							
Średnia zmiana BASMI*	Deodhar 2021	16	129	-0,63 (0,68')	131	-0,11 (0,69')	p<0,0001 ^{^^} -0,52 (-0,69; -0,35) p<0,0001
	van der Heijde 2017	12	52	-0,4 (0,72')	51	-0,2 (0,71')	-0,20 (-0,48; 0,08) p=0,1558
	Metaanaliza (<i>Random Effect</i>) heterogeniczność p=0,0518						-0,38 (-0,69; -0,07) p=0,0168
	Deodhar 2021 (<i>open label</i>)	48	100	TOF5: -0,69;	103	PLC→TOF5: -0,54	X

* SD obliczono z SE podanego w publikacji (obliczone przez wnioskodawcę);

[^] obliczone przez wnioskodawcę na podst. dostępnych danych;

^{^^} dane z publikacji Źródłowej;

* analiza z uwzględnieniem kontroli błędu I rodzaju w badaniu Deodhar 2021;

** analiza bez uwzględnienia kontroli błędu I rodzaju w badaniu Deodhar 2021;

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); MD – różnica średnich (ang. mean difference); NRS – skala numeryczna (ang. Numerical Rating Scale); PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation); TOF – tofacytynib

Jakość życia

W badaniach Deodhar 2021 oraz van der Heijde 2017 odnotowano IS poprawę wyników w grupach stosujących TOF5 względem PLC w zakresie:

- domeny PCS kwestionariusza SF-36;
- średniej zmiany ASQoL.

Metaanalizy dla poszczególnych punktów końcowych wykazały analogiczne wyniki.

Tabela 30. Wyniki oceny jakości życia dla stosowania TOF vs PLC w populacji ogólnej

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TOF5		PLC		MD (95% CI)
			N	SD	N	SD	
Średnia zmiana SF-36**							
Domena PCS	Deodhar 2021	16	129	6,69 (6,70')	130	3,14 (6,73')	p<0,0001 ^{^^} 3,55 (1,91; 5,19) p<0,0001
	van der Heijde 2017	12	52	6,5 (6,49')	51	2,7 (6,43')	p≤0,01 ^{^^} 3,80 (1,30; 6,30) p=0,0028
	Metaanaliza (<i>Fixed Effect</i>) heterogeniczność p=0,8695						3,63 (2,26; 4,99) p<0,0001
	Deodhar 2021 (<i>open label</i>)	48	112	TOF5: 8,81 (7,62')	111	PLC→TOF5: 7,39 (7,48')	x
	Deodhar 2021 (<i>open label</i>)	48	112	TOF5: 8,16 (9,74')	111	PLC→TOF5: 6,77 (9,69')	x
ASQoL							
	Deodhar 2021	16	129	-4,03 (4,54')	130	-2,01 (4,67')	p<0,0001 ^{^^}

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	TOF5		PLC		MD (95% CI)
			N	SD	N	SD	
Średnia zmiana ASQoL**							-2,02 (-3,14; -0,90) p=0,0004
	van der Heijde 2017	12	52	-4,8 (4,33')	51	-2,5 (4,28')	p≤0,05^^
	Metaanaliza (<i>Fixed Effect</i>) heterogeniczność p=0,7844						-2,11 (-3,04; -1,18) p<0,0001
	Deodhar 2021 (<i>open label</i>)	48	112	TOF5: -5,97 (4,76')	112	PLC→TOF5: -4,70 (4,76')	x

' SD obliczone przez wnioskodawcę na podst. SE podanego w publikacji;

^ obliczone przez wnioskodawcę na podst. dostępnych danych;

^^ dane z publikacji Źródłowej;

** analiza bez uwzględnienia kontroli błędu I rodzaju w badaniu Deodhar 2021;

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MCS – sumaryczna komponenta psychiczna (ang. *mental component summary*); MD – różnica średnich (ang. *mean difference*); PCS – sumaryczna komponenta fizyczna (ang. *physical component summary*); PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TOF – tofacytynib

W otwartej fazie badania Deodhar 2021 wyniki dla poszczególnych punktów końcowych związanych ze skutecznością leczenia były stabilne do 48. tygodnia w grupie TOF5, natomiast w grupie PLC→TOF5 wyniki te wzrastały między 16. a 24. tygodniem i pozostawały stabilne do 48 tygodnia. Analogiczne wyniki odnotowano w ocenie jakości życia po zmianie leczenia – wyniki pacjentów, którzy od 16. tygodnia przyjmowali TOF były zbliżone do wyników pacjentów, którzy od początku przyjmowali TOF.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tofacytynib vs wybrane komparatory – metaanaliza sieciowa wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) wnioskodawcy, przeprowadzonej w celu pośredniego porównania bezpieczeństwa terapii wskazanych jako komparatory dla TOF. Należy zwrócić uwagę, że nie we wszystkich badaniach włączonych do porównania pośredniego oceniano wszystkie wybrane punkty końcowe.

Zakończenie leczenia z powodu AEs

Tabela 31. Wyniki NMA, tabela rankingowa: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs (średnia OR (95%CrI)) w populacji ogólnej [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.4.1]

UPA 15				
0,60 (0,03; 10,48)	PBO			
0,61 (0,02; 21,69)	1,01 (0,12; 8,79)	TOF 5		
0,50 (0,02; 14,16)	0,83 (0,14; 4,77)	0,82 (0,05; 13,09)	SEC 150	
0,40 (0,01; 10,32)	0,66 (0,08; 3,46)	0,65 (0,03; 9,51)	0,79 (0,05; 8,66)	ETA 50
SUCRA				
65,6%	52,2%	51,4%	43,5%	37,4%

Wyniki NMA nie wykazały IS różnic w ocenie ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs między TOF a 3 komparatorami (UPA15, SEC150 i ETA50). Porównanie nie było dostępne dla ADA w dawce 40 mg, ETA w dawce 25 mg, GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg, SEC w dawce 300 mg, IXE w dawce 80 mg podawanego co 4 tygodnie oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg). W rankingu terapii TOF zajął 3. miejsce, za UPA i PLC (SUCRA: 51,4%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Tabela 32. Wyniki NMA, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia SAEs (średnia OR (95%CrI)) w populacji ogólnej [źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.4.2]

PBO					
1,00 (0,45; 2,18)	SEC 150				
1,00 (0,03; 38,25)	1,00 (0,02; 41,11)	UPA 15			
0,65 (0,02; 26,10)	0,65 (0,02; 28,14)	0,65 (0,00; 106,47)	IXE Q4W		
0,61 (0,07; 4,22)	0,61 (0,06; 4,94)	0,61 (0,01; 36,00)	0,93 (0,01; 58,48)	TOF 5	
0,22 (0,01; 2,06)	0,22 (0,01; 2,40)	0,22 (0,00; 15,95)	0,33 (0,01; 4,03)	0,36 (0,01; 8,17)	ADA 40
SUCRA					
63,6%	63,2%	58,5%	50,3%	45,1%	19,3%

Wyniki NMA nie wykazały IS różnic w ocenie ryzyka wystąpienia SAEs między TOF a 4 komparatorami (SEC150, UPA 15, IXE 44W, ADA 40). Nie przeprowadzono porównania dla ETA w obu dawkach (25 mg i 50 mg), GOL w dawce 50 mg, IFX w dawce 5 mg/kg, SEC w dawce 300 mg oraz CERT w obu dawkach (200 mg i 400 mg). W rankingu terapii TOF zajął 5. miejsce (SUCRA: 45,1%).

Tofacytynib vs PLC – badania randomizowane

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	n/N (%)		RR (95% CI) p*	RD (95% CI) p*
			TOF5	PLC		
AEs ogółem	Deodhar 2021	16	73/133 (54,9)	70/136 (51,5)	1,07 (0,85; 1,33) p=0,5746	0,03 (-0,09; 0,15) p=0,5742
	van der Heijde 2017	12	28/52 (53,8)	22/51 (43,1)	1,25 (0,83; 1,87) p=0,2811	0,11 (-0,08; 0,30) p=0,2741
	Metaanaliza (<i>Fixed Effect</i>) heterogeniczność p=0,5031		101/185 (54,6)	92/187 (49,2)	1,11 (0,91; 1,35) p=0,2949	0,05 (-0,05; 0,16) p=0,2927
	Deodhar 2021 (open label)	48	TOF5: 103/133 (77,4)	PLC→TOF5: 93/136 (68,4)	X	
SAEs	Deodhar 2021 [^]	16	2/133 (1,5)	1/136 (0,7)	2,05 (0,19; 22,29) p=0,5571	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,5497
	van der Heijde 2017	12	1/52 (1,9)	2/51 (3,9)	0,49 (0,05; 5,24) p=0,5555	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,5471
	Metaanaliza (<i>Fixed Effect</i>) heterogeniczność p=0,4054		3/185 (1,6)	3/187 (1,6)	1,00 (0,21; 4,86) p=0,9986	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9986
	Deodhar 2021 [^] (open label)	48	TOF5: 7/133 (5,3)	PLC→TOF5: 2/136 (1,5)	X	
Zakończenie leczenia z powodu AEs	Deodhar 2021	16	3/133 (2,3)	1/136 (0,7)	3,07 (0,32; 29,12) p=0,3290	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,3047
	van der Heijde 2017	12	1/52 (1,9)	3/51 (5,9)	0,33 (0,04; 3,04) p=0,3258	-0,04 (-0,11; 0,03) p=0,2982
	Metaanaliza (<i>Fixed Effect</i>) heterogeniczność p=0,1660		4/185 (2,2)	4/187 (2,1)	1,00 (0,26; 3,92) p=0,9984	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9984
	Deodhar 2021 (open label)	48	TOF5: 8/133 (6,0)	PLC→TOF5: 3/136 (2,2)	X	

* obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu Deodhar 2021 opisano SAEs jako wszelkie nieprzewidziane zdarzenia medyczne po podaniu jakiegokolwiek dawki, które zagrażają życiu i prowadzą do: hospitalizacji, przedłużenia aktualnej hospitalizacji, przewlekłej lub znacznej niepełnosprawności, wad wrodzonych lub zgonu lub zostały uznane za istotne zdarzenia medyczne;

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*); TOF – tofacytyn b

Nie odnotowano IS różnic między TOF a PLC dla żadnego z punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących TOF w obu badaniach należało zakażenie górnych dróg oddechowych (do 10,5%), zapalenie nosogardzieli (do 7,7%) oraz biegunka (do 4,5%). W otwartej fazie badania Deodhar 2021 (do 48. tyg.) analogicznie najczęściej występowało zakażenie górnych dróg oddechowych (do 15,8%), zapalenie nosogardzieli (do 12,5%) oraz biegunka (do 7,5%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w analizowanym wskazaniu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

EMA

W dniu 28 października 2022 r. na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) opublikowano zalecenie¹ dotyczące bezpieczeństwa pacjentów stosujących inhibitory kinaz janusowych w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych. Komitet ds. bezpieczeństwa EMA zalecił środki mające na celu minimalizację ryzyka wystąpienia działań niepożądanych takich jak: zaburzenia sercowo-naczyniowe, zakrzepy, nowotwory i poważne infekcje. Wskazano, że JAKi powinny być stosowane jedynie wtedy, gdy odpowiednie alternatywy nie są dostępne u pacjentów powyżej 65 r.ż. lub starszych, obarczonych wysokim ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych, palących (ciągle lub w przeszłości) oraz mających zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory. Ponadto należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu JAKi u pacjentów obarczonych czynnikami ryzyka powstawania zakrzepów w płucach i żyłach głębokich.

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Xeljanz

Tabela 34. Wykaz działań niepożądanych występujących często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, Grypa, Półpasiec, Zakażenie dróg moczowych, Zapalenie zatok, Zapalenie oskrzeli, Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, Zapalenie gardła
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-
Zaburzenia psychiczne	-
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy
Zaburzenia serca	-
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, Wymioty, Biegunka, Nudności, Nieżyt błony śluzowej żołądka, Niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-

¹ EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic> (data dostępu: 8.11.2022 r.)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi
Urazy, zatrucia i pow. kłania po zabiegach	-

* nie odnotowano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$)

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie, w których oceniano skuteczność tofacytynibu (TOF) stosowanego w dawce 5 mg dwa razy dziennie (TOF5) w porównaniu do placebo (PLC) w populacji pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK): badanie 3 fazy Deodhar 2021 oraz badanie 2 fazy van der Heijde 2017.

Do metaanalizy włączono 24 badania dla komparatorów: leki anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab); leki anty-IL-17 (sekukinumab, iksekizumab); inhibitory JAK (upadacytynib: tofacytynib).

W populacji ogólnej TOF wykazywał skuteczność i bezpieczeństwo zbliżone do pozostałych komparatorów.

Wyniki NMA nie wykazały IS różnic między TOF a wybranymi komparatorami dla punktów końcowych związanych ze skutecznością terapii: ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, BASFI, ASDAS, ASQoL.

Uzyskano IS wyniki na korzyść TOF względem GOL50 w zakresie BASMI. Natomiast na niekorzyść TOF względem: IFX5 w zakresie BASDAI, BASMI oraz SF-36 PSC; ETA50 w zakresie BASMI oraz CRP/hsCRP; GOL50 w zakresie BASDAI oraz ADA40 w zakresie CRP/hsCRP.

Należy zauważyć, że pojedyncze IS różnice w niektórych punktach końcowych są trudne do interpretacji w globalnej ocenie skuteczności ocenianych leków. Wiele ze skal używanych do oceny odpowiedzi na leczenie w ZZSK to skale złożone, oceniające te same lub zbliżone parametry. Na przykład skale ASDAS i BASDAI zawierają m.in. ocenę bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych oraz czas trwania sztywności porannej. Z kolei na ocenę ASAS i ASAS5/6 składają się m.in. średnia ocena punktowa z pytań 5 i 6 kwestionariusza BASDAI, ocena bólu kręgosłupa, BASFI oraz PtGA. Dlatego też trudno wyciągnąć jednoznaczne wnioski np. dla porównania TOF vs ETA, gdzie wykazano IS gorszy wynik w ocenie stężenia CRP/hsCRP, podczas gdy dla punktów końcowych, na które składa się ocena CRP (ASDAS i ASAS5/6) nie wykazano istotności statystycznej.

Podkreślenia wymaga fakt, że metaanaliza sieciowa charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami, związanymi z heterogenicznością badań do niej włączonych (np. różne okresy obserwacji, różne okresy odcięcia danych do oceny głównych punktów końcowych, różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia), które wpływają na wiarygodność jej wyników.

W odniesieniu do porównania TOF z PLC w badaniach Deodhar 2021 oraz van der Heijde 2017 odnotowano IS korzystniejsze wyniki w grupach stosujących TOF5 względem PLC w zakresie [wynik metaanalizy]:

- odpowiedzi ASAS20 odpowiednio: 56,4% vs 29,4%; RB=1,92 (95%CI: 1,42; 2,59); $p < 0,0001$ oraz 80,8% vs 41,2%; RB=1,96 (95%CI: 1,38; 2,79); $p = 0,0002$ [63,2% vs 32,6%; RB=1,93 (95%CI: 1,53; 2,44); $p < 0,0001$];
- odpowiedzi ASAS40 odpowiednio: 40,6% vs 12,5%; RB = 3,25 (95% CI: 1,99; 5,30); $p < 0,0001$ oraz 46,2% vs 19,6%; RB = 2,35 (95% CI: 1,26; 4,41); $p = 0,0076$ [42,2% vs 14,4%; RB = 2,91 (95% CI: 1,98; 4,29); $p < 0,0001$];
- odpowiedź ASAS 5/6 odpowiednio: 43,6% vs 7,4%; RB = 5,93 (95% CI: 3,17; 11,10); $p < 0,0001$ oraz 50,0% vs 15,7%; RB = 3,19 (95% CI: 1,60; 6,37); $p = 0,001$ [45,4% vs 9,6%; RB = 4,70 (95% CI: 2,95; 7,48); $p < 0,0001$];
- BASFI odpowiednio: MD=-1,23 (95%CI: -1,70; -0,76), $p < 0,0001$ oraz MD=-1,00 (95%CI: -1,83; -0,17); $p = 0,0183$ [MD=-1,17 (95%CI: -1,58; -0,76); $p < 0,0001$];
- średniej zmiany ASDAS odpowiednio: MD=-0,97 (95% CI: -1,16; -0,78); $p < 0,0001$ oraz MD = -0,70 (95% CI: -0,98; -0,42); $p < 0,0001$ [MD = -0,88 (95%CI: -1,04; -0,72); $p < 0,0001$];
- średniej zmiany BASDAI odpowiednio: MD= -1,44 (95%CI: -1,93; -0,95); $p < 0,0001$ oraz MD= -1,00 (95%CI: -1,83; -0,17); $p = 0,0183$ [MD= -1,33 (95%CI: -1,75; -0,91); $p < 0,0001$].

Metaanaliza przeprowadzona dla poszczególnych punktów końcowych wykazała analogiczne wyniki.

Istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupach stosujących TOF5 względem PLC odnotowano w badaniu Deodhar 2021, ale nie w badaniu van der Heijde 2017 w zakresie [wynik metaanalizy]:

- odpowiedzi BASDAI50 odpowiednio: 42,9% vs 17,7%; RB=2,43 (95%CI: 1,61; 3,67) $p < 0,0001$ oraz 42,3% vs 23,5%; RB=1,80 (95%CI: 1,00; 3,24); $p=0,0504$ [42,7% vs 19,2%; RB=2,22 (95%CI: 1,58; 3,10); $p<0,0001$];
- średniej zmiany hsCRP odpowiednio: MD=-0,96 (95%CI: -1,24; -0,68); $p<0,0001$ oraz MD=-0,60 (95%CI: -4,54; 3,34); $p=0,7655$ [MD=-0,96 (95%CI: -1,23; -0,68); $p<0,0001$];
- średniej zmiany BASMI odpowiednio: MD= -0,52 (95%CI: -0,69; -0,35); $p<0,0001$ oraz MD = -0,20 (95%CI: -0,48; 0,08); $p=0,1558$ [MD= -0,38 (95%CI: -0,69; -0,07); $p=0,0168$].

Metaanalizy wykazały IS korzystniejsze wyniki dla TOF w zakresie częściowej remisji wg ASAS, znaczącej poprawy wg ASDAS, odpowiedzi BASDAI50 i średniej zmiany hsCRP, natomiast brak IS wyników w zakresie nieaktywnej choroby wg ASDAS ($<1,3$) i średniej zmiany BASMI.

W badaniach Deodhar 2021 oraz van der Heijde 2017 odnotowano IS poprawę wyników w grupach stosujących TOF5 względem PLC w zakresie [wynik metaanalizy]:

- domeny PCS kwestionariusza SF-36 odpowiednio: MD=3,55 (95%CI: 1,91; 5,19); $p<0,0001$ oraz MD=3,80 (95%CI: 1,30; 6,30); $p=0,0028$ [MD=3,63 (95%CI: 2,26; 4,99); $p<0,0001$];
- średniej zmiany ASQoL odpowiednio: MD=-2,02 (95%CI: -3,14; -0,90); $p=0,0004$ oraz MD=-2,30 (95%CI: -3,96; -0,64); $p=0,0067$ [MD=-2,11 (95%CI: -3,04; -1,18); $p<0,0001$].

Metaanaliza przeprowadzona dla poszczególnych punktów końcowych wykazała analogiczne wyniki.

Nie odnotowano IS różnic między TOF a PLC dla żadnego z punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących TOF w obu badaniach należało zakażenie górnych dróg oddechowych (do 10,5%), zapalenie nosogardzieli (do 7,7%) oraz biegunka (do 4,5%). W otwartej fazie badania Deodhar 2021 (do 48. tyg.) analogicznie najczęściej występowało zakażenie górnych dróg oddechowych (do 15,8%), zapalenie nosogardzieli (do 12,5%) oraz biegunka (do 7,5%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersjami elektronicznymi analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib, TOF) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z lekami, które są obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.36: „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, tj.:

- upadacytynib (UPA),
- adalimumab (ADA),
- certolizumab pegol (CERT),
- etanercept (ETA),
- golimumab (GOL),
- infliksymab (IFX),
- sekukinumab (SEC),
- iksekizumab (IXE).

Dodatkowo, przeprowadzono porównanie TOF z komparatorem „uśrednionym”, w ramach którego wnioskodawca uwzględnił *leki nowsze, dla których płatnik zaakceptował wyższy poziom kosztów leczenia*: CERT, GOL, SEC oraz IXE¹.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na fakt, iż wniosek dotyczy finansowania TOF w ramach programu lekowego, brak jest współpłacenia pacjenta. Tym samym, perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Model

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono ocenę kosztów stosowania porównywanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego reprezentatywnego pacjenta z ZZSK. Długość cyklu w modelu przyjęto jako jeden tydzień.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego w programie Microsoft Office Excel.

¹ Ze względu na brak danych dotyczących ceny realnej, upadacytynib został pominięty w obliczeniach.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy, powołując się na wyniki analizy klinicznej, założono brak różnic w skuteczności między interwencją (TOF) a rozpatrywanymi komparatorami (ADA, ETA, GOL, CERT, IXE, IFX, SEC, UPA) (patrz rozdz. 4.3. AWA).

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 5.7):

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia towarzyszącego i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty tofacytynibu (Xeljanz)

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Xeljanz będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1193.0, Tofacytynib”. Zgodnie z ChPL Xeljanz zalecana dawka tofacytynibu wynosi 5 mg raz na dobę. Zatem koszt jednego opakowania produktu leczniczego Xeljanz to koszt 28-dniowej terapii.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35. Koszty produktu leczniczego Xeljanz

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Xeljanz (tofacytynib), tabletki powlekane, 5 mg	Bez RSS				
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Z RSS*				
	██████████		██████████		██████████

* proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) - Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się, iż świadczeniodawca

CZN – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **PO** – poziom odpłatności; **WLF** – wysokość limitu finansowania

Koszt zakupu TOF w ocenianym wskazaniu oszacowano na ██████████ w wariantcie analizy z RSS i ██████████ w wariantcie analizy bez RSS.

Koszty komparatorów

Zużycie leków szacowano w oparciu o schemat podawania leków opisany w ChPL i programie lekowym leczenia ZZSK.

Koszty ADA, ETA i IFX szacowano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ i danych z komunikatu DGL dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 26/05/2022). Natomiast do obliczenia kosztów CERT, IXE, SEC i GOL wykorzystano dokumentację przetargową odnalezioną na portalu platformazakupowa.pl.

Koszt UPA, ze względu na brak dostępu do cen przetargowych, oszacowano w oparciu o założenie, że jego dzienny koszt będzie równy kosztowi TOF (z uwzględnieniem RSS). W wariantcie dodatkowym przygotowanym przez wnioskodawcę w obliczeniach kosztów UPA wykorzystano cenę innego inhibitora kinazy Janusowej, tj. barycycytynibu (BAR), który jest obecnie finansowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Dodatkowo, koszt TOF porównano z kosztem „Nowych terapii” (komparator uśredniony), który obliczono jako średnią ważoną udziałami w rynku CERT – 11%, GOL – 44%, IXE – 50% i SEC – 50% (oszacowanie na podstawie danych NFZ z 2021 r.). Jak wskazuje wnioskodawca, *ponieważ nie są dostępne jeszcze dane dla IXE, przyjęto,*

że ze względu na podobny mechanizm działania, IXE i SEK podzielią się po równo widocznymi udziałami inhibitorów interleukiny 17 (do tej pory reprezentowanych tylko przez SEK).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty technologii ocenianej i komparatorów wykorzystane w modelu wnioskodawcy.

Tabela 36. Zestawienie kosztów TOF i komparatorów w AE wnioskodawcy

Substancja czynna		Dawkowanie	Udział schematu	Koszt 1 mg [zł]	Całkowity koszt leku (2-letni horyzont, bez dyskontowania)
UPA	bez RSS	5 mg 2x na dobę	100%		
	z RSS				
ADA		40 mg co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym	100%	3,83	8 112,36
CERT		200 mg w co 2 tyg.	50%	4,40	46 599,08
		200 mg w tyg. 0., 2. i 4. następnie 400 mg co 4 tyg. (po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi)	50%		46 599,08
ETA		25 mg 2x w tyg. lub. 50 mg 1x w tyg.	100%	4,05	21 263,34
GOL		GOL 50: 50 mg 1x w mies..	95%	58,22	69 870,21
		GOL 100: 50 mg 1x w mies., następnie 100 mg 1xmies. (od 4 podania, masa ciała > 100 kg i brak odpowiedzi)	5%		131 006,65
IFX		5 mg/kg mc [^] . iv. w tyg. 0, 2 i 6 tyg. od pierwszego podania, następnie co 6-8 tyg.	100%	2,82	18 900,61
IXE		2x 80mg w tyg. 0, a następnie 80 mg 1x na 4 tyg.	100%	29,69	66 499,88
SEC		150 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4., następnie 150 mg 1x miesiąc	100%	10,37	42 000,46
UPA		15 mg 1x na dobę	100%	5,05*	55 120,00

[^] masa ciała 78,9 kg - średnia ważona masa ciała obliczona na podstawie badania rejestracyjnego TOF (Deodhar 2021)

* Obliczenia w oparciu o założenie równego kosztu dziennego UPA i BAR

** Obliczenia w oparciu o założenie równego kosztu dziennego UPA i TOF (z uwzględnieniem RSS)

Skróty: ADA – adalimumab, CERT – certolizumab pegol, ETA – etanercept, GOL – golimumab, IFX – infliksymab, IXE – iksekizumab, SEC – sekukinumab, TOF – tofacytynib; UPA – upadacytynib

Koszty podania

Z wyjątkiem infliksymabu podawanego dożylnie oraz tofacytynibu i upadacytynibu podawanych doustnie, wszystkie pozostałe produkty lecznicze uwzględnione w analizie stosowane są w podaniu podskórnym. Koszty leków podawanych doustnie i podskórnym szacowano przyjmując założenie, że pierwsze podanie leku wystąpi w warunkach ambulatoryjnych. Natomiast kolejne podania odbywać się będą w ramach terapii podtrzymującej a koszty podania rozliczane będą za pomocą świadczenia okresowego (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym) raz na 3 miesiące. W przypadku infliksymabu (wlew dożylny) założono, że podanie odbywać się będzie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Odpowiednie koszty przypisano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 43/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz dawkowania poszczególnych substancji czynnych. koszty diagnostyki i monitorowania.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Koszty związane z podaniem leków uwzględnione w analizie – źródło AE wnioskodawcy

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Zużycie	Koszt świadczenia [zł]	Całkowity koszt podania leków [^] [zł]
IFX – podanie dożylnie	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	przy każdym podaniu leku	486,72	8 274,24
TOF, UPA – podanie doustne; CERT, GOL, ADA, ETA, SEC, IXE – podanie podskórne	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	1, tylko podczas pierwszego podania	108,16	2 704,00
	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000026	przy każdym podaniu leku	324,48	

[^] Łączny koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia w okresie 24 miesięcy

Skróty: **ADA** – adalimumab, **CERT** – certolizumab pegol, **ETA** – etanercept, **GOL** – golimumab, **IFX** – infliksymab, **IXE** – iksekizumab, **SEC** – sekukinumab, **TOF** – tofacytynib; **UPA** – upadacytynib

Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oszacowano w oparciu o wycenę NFZ świadczenia nr 5.08.07.0000023 – „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” na 338,00 zł (NFZ 43/2022 DGL) i naliczano go jednorazowo.

Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia oszacowano na podstawie wyceny procedury NFZ nr 5.08.08.0000045 – „Diagnostyka w programie leczenia aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)” na 778,75 zł rocznie (NFZ 43/2022 DGL).

Koszty leczenia towarzyszącego i leczenia zdarzeń niepożądanych

Założono, iż zgodnie z metodą 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.

Odsetki pacjentów stosujących leczenie złożone z metotreksatem, sulfasalazyną lub prednizonem uwzględnione w AE wnioskodawcy wynoszą odpowiednio 3,8%, 18,0 i 9,8% (na podstawie badania Deodhar 2021). Jednocześnie, koszty leków oszacowano z wykorzystaniem cen z Obwieszczenia MZ oraz średniego dawkowania określonego na podstawie maksymalnego dawkowania wg charakterystyk produktów leczniczych leków refundowanych. Oszacowany na podstawie powyższych założeń koszt leczenia towarzyszącego wyniósł ok. 350 zł/pacjent.

W ramach oszacowania kosztów zdarzeń niepożądanych, w analizie wnioskodawcy przyjęto 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. Oszacowany na podstawie powyższych danych koszt hospitalizacji, w ramach której możliwe jest rozliczenie kosztów leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych w przebiegu leczenia ZZSK wykorzystano w dalszych obliczeniach, których szczegóły przedstawiono poniższej tabeli.

Tabela 38. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przebiegu ocenianych terapii - źródło AE wnioskodawcy.

Nazwa schematu	Liczba SAE na 100 pacjentolat	Źródło danych	Częstość SAE/pacj./tydz.	Koszt mies. SEA/pacjent	Całkowity koszt SEA/pacjent
TOF	2,70	jak dla CERT Q2W	0,0005192	8,18	196,42
ADA	1,40	Sieper 2012	0,0002692	4,24	101,85
CERT Q2W,	2,70	Sieper 2015	0,0005192	8,18	196,42
CERT Q4W	1,10		0,0002115	3,33	80,02
ETA	1,40	jak dla ADA	0,0003654	4,24	101,85
GOL 50	1,30	Deodhar 2015	0,0002500	3,94	94,57

Nazwa schematu	Liczba SAE na 100 pacjentolat	Źródło danych	Częstość SAE/pacj./tydz.	Koszt mies. SEA/pacjent	Całkowity koszt SEA/pacjent
GOL 100	1,30		0,0002500	3,94	94,57
IFX	2,20	Braun 2008	0,0004231	6,67	160,04
IXE	1,90	jak dla SEC	0,0003654	5,76	138,22
SEC 150	1,90	Kivitz 2018	0,0003654	5,76	138,22
UPA	2,70	jak dla TOF	0,0005192	8,18	196,42

^ Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w okresie 24 miesięcy (bez dyskontowania)

Skróty: **ADA** – adalimumab, **CERT** – certolizumab pegol, **ETA** – etanercept, **GOL** – golimumab, **IFX** – infliksymab, **IXE** – iksekizumab, **SEC** – sekukinumab, **TOF** – tofacytyn b; **UPA** – upadacytynib; **Q2W** – schemat dawkowania co 2. tygodnie; **Q2W** – schemat dawkowania co 2. Tygodnie; **SAE** – poważne zdarzenia niepożądane

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów w drugim roku leczenia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, uznając je za tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (RSS). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej – CMA (perspektywa płatnika publicznego), źródło AE wnioskodawcy

Substancja czynna	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	Koszt całkowity	W tym koszt danego leku	Koszt inkrementalny	Koszt całkowity	W tym koszt danego leku	Koszt inkrementalny
TOF			-			-
ADA	12 853,72	7 915,91		12 853,72	7 915,91	
CERT	50 424,01	45 450,70		50 424,01	45 450,70	
ETA	25 690,52	20 752,70		25 690,52	20 752,70	
GOL	76 110,99	71 180,28		76 110,99	71 180,28	
IFX	28 860,52	18 426,65		28 860,52	18 426,65	
IXE	69 895,24	64 921,93		69 895,24	64 921,93	
SEC	46 084,87	41 111,56		46 084,87	41 111,56	
UPA						
	58 813,68**	53 783,38		58 813,68	53 783,38	
Nowsze leki (komparator uśredniony) [^]	65 120,65	60 165,84		47 980,58	60 165,84	

[^] Certolizumab, golimumab, iksekizumab i sekukinumab

* Obliczenia w oparciu o założenie równego kosztu dziennego UPA i TOF (z uwzględnieniem RSS)

** Obliczenia w oparciu o założenie równego kosztu dziennego UPA i BAR

Skróty: **ADA** – adalimumab, **BAR** – baricytynib; **CERT** – certolizumab pegol, **ETA** – etanercept, **GOL** – golimumab, **IFX** – infliksymab; **IXE** – ksekizumab; **SEC** – sekukinumab, **TOF** – tofacytynib; **UPA** – upadacytynib.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy całkowity koszt stosowania tofacytynibu w 2-letnim horyzoncie czasowym wynosi zł w wariantcie bez RSS i zł w wariantcie z RSS.

W wariantcie nieuwzględniającym RSS stosowanie tofacytynibu (TOF) wiązałoby się z wyższymi kosztami niż stosowanie wszystkich komparatorów uwzględnionych w analizie. Zakres kosztów inkrementalnych w tym

wariancie analizy zawierał się w przedziale od [redacted] zł w porównaniu z golimumabem do [redacted] zł w porównaniu z adalimumabem.

W wariantcie uwzględniającym RSS wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że stosowanie TOF wiązałoby się z wyższymi kosztami w porównaniu z: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, sekukinumabem, certolizumabem pegol. Stosowanie TOF byłoby natomiast tańsze w porównaniu z: golimumabem, iksekizumabem oraz komparatorem uśrednionym uwzględniającym nowsze leki w programie. W przypadku porównania z upadacytynibem, przyjmując, że koszt UPA będzie na poziomie kosztu TOF, przewidywana refundacja TOF pozostaje bez wpływu na wydatki płatnika publicznego. Jednocześnie tofacytynib w porównaniu z UPA będzie [redacted].

W wariantcie z RSS największe oszczędności na korzyść tofacytynibu odnotowano w przypadku porównania z golimumabem [redacted] zł), a najwyższe wydatki inkrementalne w porównaniu z adalimumabem ([redacted] zł).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

Ceny progowe uzyskane w wariantach z uwzględnieniem RSS i bez RSS pozostają bez zmian, w związku z czym wyniki analizy progowej przedstawiono łącznie dla obu wariantów. Wartości cen oszacowanych w ramach AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Ceny progowe preparatu Xeljanz 5 mg dla scenariusza podstawowego.

Porównanie	Cena progowa zbytu netto [zł]
TOF vs ADA	[redacted]
TOF vs CERT	[redacted]
TOF vs ETA	[redacted]
TOF vs GOL	[redacted]
TOF vs IFX	[redacted]
TOF vs IXE	[redacted]
TOF vs SEC	[redacted]
TOF vs UPA (koszt UPA jak TOF)	[redacted]
TOF vs UPA (koszt UPA jak BAR)	[redacted]
TOF vs nowsze leki (komparator uśredniony)*	[redacted]

*Certolizumab, golimumab, iksekizumab i sekukinumab

Skróty: **ADA** – adalimumab, **BAR** – baricytynib; **CERT** – certolizumab pegol, **ETA** – etanercept, **GOL** – golimumab, **IFX** – infliksymab, **IXE** – ksekizumab, **SEC** – sekukinumab, **TOF** – tofacytynib; **UPA** – upadacytynib.

Wartość urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi od [redacted] zł dla porównania z ADA do [redacted] zł dla porównania z GOL.

Uzyskane przez wnioskodawcę ceny progowe są niższe od proponowanej ceny zbytu netto ocenianej technologii w wariantcie bez RSS. W wariantcie uwzględniającym RSS ceny progowe są niższe od ceny proponowanej dla porównań z: adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem, infliksimabem, sekukinumabem i wyższe od proponowanej ceny dla porównań z: golimumabem, iksekizumabem, [redacted] oraz nowszymi lekami (komparator uśredniony: certolizumab, golimumab, iksekizumab i sekukinumab).

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów

ich uzyskania, tj. adalimumabu. Obliczona w ten sposób cena progowa zbytu netto preparatu Xeljanz 5 mg zgodna z art. 13 ust. 3 wynosi [REDACTED] zł i jest o [REDACTED].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości (AW), w której testowano 5 możliwych scenariuszy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 9) weryfikujących wpływ zmian wartości parametrów wejściowych:

- scenariusz I – obniżenie jednostkowej ceny komparatorów o 10%;
- scenariusz II – brak kosztów kolejnych podań rozliczanych w ramach świadczenia okresowego – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym raz na 3 miesiące;
- scenariusz III – brak kosztów terapii towarzyszących i zdarzeń niepożądanych;
- scenariusz IV – 12 miesięczny horyzont czasowego;
- scenariusz V – 0% stopy dyskontowe dla kosztów.

Wyniki analizy wrażliwości w większości scenariuszy potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej wykazując, iż w wariancie bez RSS, TOF jest terapią droższą od wszystkich komparatorów. Natomiast w wariancie z RSS jest terapią droższą od ADA, ETA, SEK, INF i CER, a tańszą niż GOL, IXE oraz nowsze terapie (komparator uśredniony).

Analizę wrażliwości dla porównania z UPA przeprowadzono dla wariantu, w którym koszt UPA jest równy kosztom TOF z RSS. W AE wnioskodawcy wskazano, iż zaobserwowano [REDACTED] ([REDACTED]). Jednocześnie należy wskazać, iż zgodnie ze szczegółowymi wynikami dotyczącymi porównania TOF vs UPA przedstawionymi przez wnioskodawcę (rozdz. 9., tab. 29.), w przypadku scenariusza uwzględniającego 10% spadek ceny komparatora wykazano [REDACTED]

Największy wpływ na wzrost wielkości kosztów inkrementalnych w obu wariantach (tj. z/bez RSS) ma przyjęcie założenia [REDACTED]. Z kolei największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych ma przyjęcie [REDACTED]

Zakres zmienności wyników dla poszczególnych komparatorów przedstawiono w postaci diagramów tornado na rysunkach poniżej.



Rysunek 1. Diagram „tornado” prezentujący zakres zmienności kosztów inkrementalnych w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości – wariant z RSS, perspektywa NFZ (źródło AE wnioskodawcy)



Rysunek 2. Diagram „tornado” prezentujący zakres zmienności kosztów inkrementalnych w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości – wariant bez RSS, perspektywa NFZ (źródło AE wnioskodawcy)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Na podstawie założenia o tożsamer efektywności klinicznej ocenianej interwencji i komparatorów przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Jednocześnie wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice między tofacytyn bem względem infl ksymbabu, golimumabu, etanerceptu, adalimumabu w zakresie wybranych punktów końcowych (szczegółowy komentarz w rozdz.5.3.1).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranymi komparatorami została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny, aczkolwiek wnioskodawca przyjął założenie o równorzędnej skuteczności TOF i technologii opcjonalnych (szczegółowy komentarz w rozdz. 5.3.1).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, co jest zgodne z Wytycznymi HTA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

- Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów, zakładając wykazany w ramach analizy klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a rozpatrywanymi komparatorami. W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych.

Jednocześnie wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (NMA) wskazują na istotne statystycznie różnice między tofacytynibem względem infliksymbabu, golimumabu, etanerceptu, adalimumabu w zakresie wybranych punktów końcowych. Natomiast zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), dopuszcza się odstępianie od oszacowania ICUR i przeprowadzenie analizy ekonomicznej z wykorzystaniem CMA w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Powyższa kwestia została szczegółowo przedstawiona w piśmie Agencji z dn. 21.09.2022 r. (znak: OT.4231.36.2022.ZS.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (patrz: rozdz. 12).

W odpowiedzi, wnioskodawca powołując się m.in. na wyniki analizy klinicznej, wnioski opracowań wtórnych oraz rekomendacje refundacyjne wskazuje, iż *szczegółowa analiza wyników klinicznych oceny*

tofacytynibu stosowanego w leczeniu pacjentów z ZZSK i brak możliwości jednoznacznego wykazania przewagi klinicznej TOF lub refundowanych leków biologicznych, uzasadnia podejście zachowawcze w ocenie ekonomicznej i zastosowanie analizy minimalizacji kosztów.

Zauważa również, że przyjęcie analizy minimalizacji kosztów zamiast analizy kosztów użyteczności w sytuacji możliwej przewagi wnioskowanej terapii jest podejściem konserwatywnym i korzystnym dla płatnika publicznego i pacjentów, gdyż niweluje w analizie ekonomicznej wpływ niepewności w oszacowaniu różnic klinicznych między porównywanymi terapiami.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę dotyczą następujących danych (rozdz. 10 AE wnioskodawcy):

- **Efektywnych cen 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 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 (...).

Komentarz analityków Agencji: W przypadku oszacowania kosztu upadacytynibu, ze względu na brak danych przetargowych lub innych danych pozwalających na ustalenie ceny efektywnej, w AE wnioskodawcy przyjęto założenie, że jego dzienny koszt będzie na poziomie dziennego kosztu TOF (z uwzględnieniem RSS), a także w dodatkowym wariancie, na poziomie innego inhibitora kinazy Janusowej – stosowanego w leczeniu RZS barycycytynibu (BAR). Uzyskane wyniki wskazują na brak wpływu na wydatki płatnika publicznego (przy założeniu równych kosztów UPA i TOF z RSS) lub [REDACTED]).

Jednocześnie biorąc pod uwagę fakt, że UPA podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu (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), analitycy Agencji zdecydowali o przeprowadzeniu oszacowań wydatków inkrementalnych z uwzględnieniem [REDACTED]. W obliczeniach wykorzystano kalkulator CMA dostarczony przez wnioskodawcę w ramach niniejszej oceny.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, [REDACTED]

- **Uwzględnionego dawkowania:** 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.

- **Kosztów 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.*

Komentarz analityków Agencji: Zgodnie z AE wnioskodawcy do oszacowania częstości zdarzeń niepożądanych wykorzystano dane raportowane w opracowaniach Sieper 2012, Sieper 2015, Deodhar 2015, Braun 2008 oraz Kivitz 2018. Założono też tożsamą częstość zdarzeń niepożądanych dla TOF, CERT Q2W i UPA oraz ADA i ETA. Przy tym, w analizie nie przedstawiono uzasadnienia potwierdzającego adekwatność powyższych danych i założeń. Jednocześnie, biorąc pod uwagę niską wartość uzyskanych kosztów, należy wskazać na ich nieznaczący wpływ na ostateczną wartość wydatków inkrementalnych. W scenariuszu III. analizy wrażliwości wnioskodawcy, w którym pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych odnotowano [redacted] w zależności od rozpatrywanego komparatora [redacted]

- **Kosztów 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.*

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na wprowadzeniu wartości zerowych i skrajnych dla kluczowych parametrów, testowaniu powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizie poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu kalkulacyjnym. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.1.1).

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.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz farmakoekonomicznych dotyczących stosowania TOF w populacji opisanej we wniosku. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 4.).

Walidacja zewnętrzna

Wskazano na brak zasadności przeprowadzenia walidacji zewnętrznej ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów bez oceny wyników zdrowotnych) (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.1.3.).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CMA porównując stosowanie tofacytynibu (TOF) ze stosowaniem leków dostępnych w PL B.36, tj. upadacytynibem (UPA), adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CERT), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (IFX), sekukinumab (SEC) oraz iksekizumab (IXE), u pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Dodatkowo, przeprowadzono porównanie TOF z komparatorem „uśrednionym” w ramach którego, uwzględniono *leki nowsze, dla których płatnik zaakceptował wyższy poziom kosztów leczenia*: CERT, GOL, SEC oraz IXE.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Xeljanz w miejsce komparatorów z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] – 2-letni całkowity koszt stosowania TOF wynosi [redacted], a koszt inkrementalny mieści się w przedziale od [redacted] dla porównania z GOL do [redacted] dla porównania z ADA.

Natomiast w wariantach z RSS terapia TOF jest droższa od ADA, CERT, ETA, IFX i SEC a tańsza od GOL, IXE oraz komparatora uśrednionego. W przypadku porównania z UPA, przyjmując, że koszt UPA będzie na poziomie kosztu TOF z RSS, przewidywana refundacja TOF pozostaje bez wpływu na wydatki płatnika publicznego. Jednocześnie TOF porównaniu z UPA będzie [redacted]. 2-letni koszt stosowania TOF oszacowano na poziomie [redacted] zł. W wariantach z RSS, największe oszczędności na korzyść tofacytynibu odnotowano w przypadku porównania z golimumabem [redacted] zł), a najwyższe wydatki inkrementalne w porównaniu z adalimumabem ([redacted] zł).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano 5 scenariuszy, które w większości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej. Największy wpływ na wzrost wielkości kosztów inkrementalnych w obu wariantach (tj. z/bez RSS) ma przyjęcie założenia [redacted]

Z kolei największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych ma przyjęcie [redacted]

W ramach dodatkowych obliczeń, analitycy Agencji oszacowali wydatki inkrementalne dla porównania TOF vs UPA w uwzględnieniu [redacted] podanej w *Analizie weryfikacyjnej nr OT.4231.25.2021, Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”*. W obliczeniach wykorzystano kalkulator CMA dostarczony przez wnioskodawcę w ramach niniejszej oceny.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, [redacted]

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów, zakładając wykazany w ramach analizy klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a rozpatrywanymi komparatorami. Jednocześnie wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (NMA) wskazują na istotne statystycznie różnice między tofacytynibem względem infliksymabu, golimumabu, etanerceptu, adalimumabu w zakresie wybranych punktów końcowych. Natomiast zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), dopuszcza się odstępianie od oszacowania ICUR i przeprowadzenie analizy ekonomicznej z wykorzystaniem CMA *w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną*. Powyższa kwestia została szczegółowo przedstawiona w piśmie Agencji ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych.

W odpowiedzi, wnioskodawca powołując się m.in. na wyniki analizy klinicznej, wnioski opracowań wtórnych oraz rekomendacje refundacyjne wskazuje, iż *szczegółowa analiza wyników klinicznych oceny tofacytynibu stosowanego w leczeniu pacjentów z ZZSK i brak możliwości jednoznacznego wykazania przewagi klinicznej TOFA lub refundowanych leków biologicznych, uzasadnia podejście zachowawcze w ocenie ekonomicznej i zastosowanie analizy minimalizacji kosztów*.

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności w zakresie przyjętych efektywnych cen komparatorów, uwzględnionego dawkowania, oszacowania wartości kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów leczenia towarzyszącego.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (za początek analizy przyjęto 1 lipca 2023 roku).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy: z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroiliitis* w badaniu RTG; z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie; 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.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. cen wnioskowanego leku, cen komparatorów, kosztów podania leków, liczebności populacji, zmian w udziałach rynku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu oraz szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 3 i 4 AWB wnioskodawcy.

Populacja

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych zawierających dane dotyczące liczby pacjentów poddawanych terapiom biologicznym finansowanych ze środków publicznych, w tym pacjentów z ZZSK.

Tabela 42. Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36. wg ZKSLB (źródło: AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.2.1., tab. 6)

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

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

Tabela 43. Średnioroczne liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36. źródło: AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.2.1., tab. 7)

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

Uzyskane wartości wykorzystano w dalszych obliczeniach jako podstawowe prognozowane liczby pacjentów leczonych w programie B.36., w obrębie których w następnym kroku oszacowano udziały terapii poszczególnymi lekami (ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS, SEK, UPA oraz TOF). (rozdz. 3.2.1. AWB wnioskodawcy).

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 4):

- koszty lekowe terapii TOF oraz ADA, CERT, ETA, GOL, IFX, SEC, IXE 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.

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz rozdz. 5.1.2.).

Udziały w rynku

Na podstawie danych z portalu *Statystyki NFZ* wnioskodawca oszacował udziały poszczególnych terapii refundowanych w ZZSK, a następnie ekstrapolował liniowo obserwowane trendy (m.in. utratę rynku przez adalimumab i etanercept, szybki wzrost udziałów sekukinumabu). W oszacowaniach uwzględniono objęcie refundacją od lipca 2022 roku upadacytynibu i iksekizumabu. Udziały UPA oszacowano przy założeniu, że terapie anty-JAK są stosowane podobnie we wszystkich pokrewnych programach leczenia chorób reumatycznych – wnioskodawca uwzględnił udziały leków z tej grupy w programie leczenia RZS (B.33. – tofacytynib i barycytynib) oraz ŁZS (B.35. – tofacytynib). Oszacowania na podstawie programu B.33. zostały przyjęte w wariancie maksymalnym, natomiast oszacowania na podstawie programu B.35. przyjęto w wariancie minimalnym. Średnią z ww. oszacowań przyjęto w wariancie podstawowym. Założono, że zapotrzebowanie na leki z grupy inhibitorów JAK będzie stanowić sumę udziałów UPA i TOF.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano 14 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Silną stroną analizy jest oparcie oszacowania liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii (tofacytynib) na protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. (...) Należy zauważyć, że sposób prezentacji danych w protokołach ZKSLB wymusza oszacowanie populacji docelowej w kategoriach chorobowości, a nie zapadalności. Wynika to z faktu, iż dostępne dane pozwalają łatwo określić ilu pacjentów w danym przedziale czasowym (w modelu przyjęto cykle miesięczne) aktywnie otrzymuje leczenie jednym z dostępnych leków, natomiast nie pozwala wprost oszacować, którzy z tych pacjentów to chorzy rozpoczynający leczenie, którzy są w trakcie rozpoczętej wcześniej terapii, a którzy w danym okresie otrzymali ostatnią dawkę i zakończyli leczenie. Jest to pewnym, niewielkim, ograniczeniem, ponieważ trudniej jest ustalić liczbę nowych pacjentów, rozpoczynających terapię tofacytynibem oraz również nie jest możliwe precyzyjne określenie długości poszczególnych terapii.*
- *(...) na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ obliczono udziały poszczególnych refundowanych terapii, a następnie ekstrapolowano liniowo obserwowane trendy – m.in. utratę rynku przez adalimumab i etanercept oraz szybki wzrost udziałów sekukinumabu. W przypadku rozważanej populacji docelowej występuje szerokie spektrum dostępnych terapii, które dodatkowo zostało poszerzone 1 lipca 2022 roku o dwa leki: upadacytynib i iksekizumab. Trudno jest więc mówić o równowadze rynkowej i stabilizacji*

udziałów poszczególnych terapii w horyzoncie czasowym niniejszej analizy, także w scenariuszu istniejącym. W tej sytuacji prognozowanie dotyczące udziałów poszczególnych terapii ZZSK, w tym TOF, jest utrudnione i wydaje się, że ich oszacowania na podstawie danych NFZ będą bardziej wiarygodne, niż podawane przez ekspertów. Uwzględniając refundację upadacytynibu zakładano, że obserwowane i ekstrapolowane udziały wszystkich wcześniej refundowanych terapii należy proporcjonalnie skorygować o udziały nowego leku, gdyż nie jest oczywiste, które z nich przede wszystkim będzie zastępował. Z kolei w przypadku iksekizumabu wydaje się, że będzie on stosowany zamiennie z innym lekiem o takim samym mechanizmie działania – sekukinumabem.

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Przetestowano 14 alternatywnych scenariuszy, w tym wariant minimalny i maksymalny (szczegóły AWB wnioskodawcy, rozdz. 5.2), w których testowano zmienność wybranych parametrów:

- cena jednostkowa leku Xeljanz $\pm 5\%$;
- ceny jednostkowe wszystkich komparatorów -10% ;
- ceny jednostkowe ADA/ETA/IFX -20% ;
- koszty podania leków zgodnie ze schematem dawkowania;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty terapii towarzyszących;
- alternatywne daty wejścia do refundacji dla TOF;
- przejmowanie udziałów w rynku przez TOF (zastępowanie UPA, CERT, GOL, IXE i SEC lub zastępowanie tylko ADA, ETA oraz IFX);
- liczebność populacji leczonej w programie lekowym B.36;
- alternatywne udziały rynkowe dla TOF (sc. min. i maks.).

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych ma przyjęcie scenariusza zakładającego przejmowanie udziałów w rynku przez TOF względem wyłącznie starszych terapii, tj. ADA, ETA oraz IFX – ww. założenie powoduje wzrost kosztów inkrementalnych [redacted] (w wariantcie z/bez RSS).

Największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych ma przyjęcie scenariusza uwzględniającego liczebność populacji na podstawie portalu *Statystyki NFZ* (szczegóły w rozdz. 3.2.2. AWB wnioskodawcy) – ww. założenie powoduje spadek kosztów inkrementalnych [redacted] (w wariantcie bez RSS) oraz scenariusza zakładającego przejmowanie udziałów w rynku przez TOF względem wyłącznie nowych terapii, tj. UPA, CERT, GOL, IXE oraz SEC – ww. założenie powoduje spadek kosztów inkrementalnych [redacted] (w wariantcie z RSS) (warianty nieprzedstawione w tabeli).

W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto alternatywne udziały rynkowe dla TOF – w wariantcie minimalnym 1,1% oraz 2,3% kolejno w 1. i 2. roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariantcie maksymalnym odpowiednio 2,9% oraz 6,0%. Przyjmując założenia ze scenariusza minimalnego, refundacja TOF spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS, natomiast przyjmując założenia scenariusza maksymalnego odpowiednio [redacted] [redacted] W wariantcie z RSS, w obu scenariuszach, zarówno w I., jak i w II. roku refundacji [redacted]

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariantcie minimalnym i maksymalnym (mln zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała znaczących ograniczeń/błędów. Jak wskazano w AE (rozdz.5.3.2.) koszt upadacytynibu przyjęto jako *dzienny koszt (...) TOF (z uwzględnieniem RSS), a także w dodatkowym wariantcie, jako koszt innego inhibitora kinazy Janusowej – stosowanego w leczeniu RZS barycytynibu (BAR)*. Biorąc pod uwagę fakt, że UPA podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu (*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*), analitycy Agencji, analogicznie do analizy ekonomicznej, zdecydowali o przeprowadzeniu oszacowań kosztów inkrementalnych z uwzględnieniem [REDAKTOWANE]. W obliczeniach wykorzystano kalkulator BIA dostarczony przez wnioskodawcę w ramach niniejszej oceny. Zgodnie z oszacowaniami Agencji, [REDAKTOWANE]

6.4. Komentarz Agencji

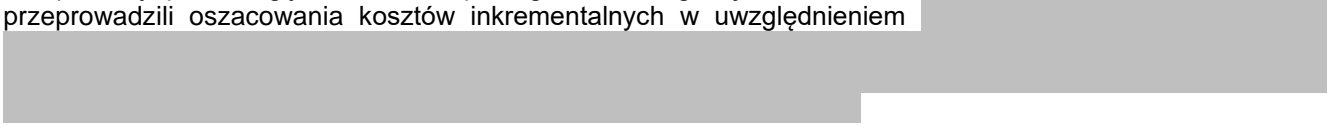
Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS, natomiast w wariantcie z RSS zarówno w I., jak i w II. roku refundacji [REDAKTOWANE]

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych ma przyjęcie scenariusza zakładającego przejmowanie udziałów w rynku przez TOF względem wyłącznie starszych terapii, tj. ADA, ETA oraz IFX – ww. założenie powoduje wzrost kosztów inkrementalnych [REDAKTOWANE] (w wariantcie z/bez RSS).

Największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych ma przyjęcie scenariusza uwzględniającego liczebność populacji na podstawie portalu *Statystyki NFZ* (szczegóły w rozdz. 3.2.2. AWB wnioskodawcy) – ww. założenie powoduje spadek kosztów inkrementalnych [REDAKTOWANE] (w wariantcie bez RSS) oraz scenariusza zakładającego przejmowanie udziałów w rynku przez TOF względem wyłącznie nowych terapii, tj. UPA, CERT, GOL, IXE oraz SEC – ww. założenie powoduje spadek kosztów inkrementalnych [REDAKTOWANE] (w wariantcie z RSS).

W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto alternatywne udziały rynkowe dla TOF – w wariantcie minimalnym 1,1% oraz 2,3% kolejno w 1. i 2. roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariantcie maksymalnym odpowiednio 2,9% oraz 6,0%. Przyjmując założenia ze scenariusza minimalnego, refundacja TOF spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS, natomiast przyjmując założenia scenariusza maksymalnego odpowiednio [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. W wariantcie z RSS, w obu scenariuszach, zarówno w I., jak i w II. roku refundacji [REDAKTOWANE]

Jak wskazano w AE (rozd.5.3.2.) koszt upadacytynibu przyjęto jako *dzienny koszt (...) TOF (z uwzględnieniem RSS)*. Biorąc pod uwagę fakt, że UPA podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania kosztów inkrementalnych w uwzględnieniu



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu.

Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązanie polega na

Prognozowane oszczędności uzyskane poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania wynoszą ok. [redacted]. Uwolnione środki przewyższają wydatki oszacowane w analizie wpływu na budżet o [redacted] zł (1. rok) i [redacted] zł (2. rok).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 49. Wyniki analizy racjonalizacyjnej – źródło AE wnioskodawcy

Horyzont czasowy	Rok 1	Rok 2
Dodatkowe wydatki wynikające z analizy wpływu na budżet [zł]	[redacted]	[redacted]
Uwolnione środki wynikające z analizy racjonalizacyjnej [zł]	[redacted]	[redacted]
Bilans wydatków [zł]	[redacted]	[redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymano natomiast opinie ekspertów klinicznych, którzy odnieśli się do części zapisów.

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii oraz dr n. med. Marcin Stajszczyk, Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii zgłosili uwagi do punktu dotyczącego kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu (*Kryteria kwalifikacji do programu, punkt 2, podpunkt c*).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Uwagi ekspertów do wnioskowanego programu lekowego: B.36 „Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M 45)”.

Zapisy programu	Uwagi	
	Prof. Brygida Kwiatkowska, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Dr Marcin Stajszczyk Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xeljanz we wskazaniu aktywna postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4.11.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Xeljanz, tofacitinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne, niemiecką G-BA 2022 oraz szkocką SMC 2022. Przedmiotem oceny był tofacytynib stosowany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne. W rekomendacji G-BA wskazano na brak dowodów na dodatkową korzyść kliniczną stosowania tofacytynibu w porównaniu z aktywnymi komparatorami, natomiast w rekomendacji SMC zwrócono uwagę na istotną poprawę objawów choroby w porównaniu z placebo w badaniach klinicznych fazy II. i III. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Ponadto odnaleziono informację o tymczasowym zawieszeniu postępowania przez brytyjską NICE, odstąpieniu od prowadzenia oceny przez walijską AWMSG w związku z procedurą rozpoczętą przez NICE oraz braku zasadności przygotowania pełnego raportu HTA i refundacji tofacytynibu ze względu na zaproponowaną cenę w opinii irlandzkiego NCPE.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2022	aktywna postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	Rekomendacja: pozytywna Nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej stosowania TOF w porównaniu do wybranych komparatorów (ADA, CERT, ETA, GOL, IFX, SEC).
SMC 2022	aktywna postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	Rekomendacja: pozytywna W badaniach II i III fazy stosowanie TOF poprawiało objawy ZZSK w porównaniu do PLC u pacjentów z aktywną chorobą, u których leczenie NLPZ było nieskuteczne.

Skróty: ADA – adalimumab; CERT – certolizumab pegol; ETA – etanercept; GOL – golimumab; IFX – infliksymab; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PLC – placebo; SEC – sekukunumab; TOF – tofacytynib; ZZSK – zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Xeljanz jest finansowany w 30 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2.09.2022 r., znak PLR.4500.1598.2022.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 2.09.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xeljanz (tofacytynib), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05907636977100

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.09.2022 r., znak OT.4231.36.2022.ZS.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.10.2022 r. pismem znak 2084/12/10/2022/PPM/H&V z dnia 12.10.2022 r.

Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) – przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznannej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia. Liczba pacjentów w Polsce szacowana jest na ok. 150 tys. osób (Obarska 2019). Choroba rozpoczyna się przed 40. r.ż., ale w większości przypadków pierwsze jej objawy pojawiają się przed 30.r.ż. Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności ok. 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla ocenianej technologii są leki refundowane w ramach PL B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, upadacytynib, iksekizumab. Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie, w których oceniano skuteczność tofacytynibu (TOF) stosowanego w dawce 5 mg dwa razy dziennie (TOF5) w porównaniu do placebo (PLC) w populacji pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK): badanie 3 fazy Deodhar 2021 oraz badanie 2 fazy van der Heijde 2017.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących interwencję i wybrane komparatory, wnioskodawca zdecydował o wykonaniu metaanalizy sieciowej, w której pośrednio – poprzez wspólny komparator (placebo, PLC) – porównano wszystkie terapie. Do metaanalizy włączono 24 badania dla komparatorów: leki anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab); leki anty-IL-17 (sekukinumab, iksekizumab); inhibitory JAK (upadacytynib: tofacytynib).

W populacji ogólnej TOF wykazywał skuteczność i bezpieczeństwo zbliżone do pozostałych komparatorów.

Wyniki NMA nie wykazały IS różnic między TOF a wybranymi komparatorami dla punktów końcowych związanych ze skutecznością terapii: ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, BASFI, ASDAS, ASQoL.

Uzyskano IS wyniki na korzyść TOF względem GOL50 w zakresie BASMI. Natomiast na niekorzyść TOF względem: IFX5 w zakresie BASDAI, BASMI oraz SF-36 PSC; ETA50 w zakresie BASMI oraz CRP/hsCRP; GOL50 w zakresie BASDAI oraz ADA40 w zakresie CRP/hsCRP.

Należy zauważyć, że pojedyncze IS różnice w niektórych punktach końcowych są trudne do interpretacji w globalnej ocenie skuteczności ocenianych leków. Wiele ze skal używanych do oceny odpowiedzi na leczenie w ZZSK to skale złożone, oceniające te same lub zbliżone parametry. Na przykład skale ASDAS i BASDAI zawierają m.in. ocenę bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych oraz czas trwania sztywności porannej. Z kolei na ocenę ASAS i ASAS5/6 składają się m.in. średnia ocena punktowa z pytań 5 i 6 kwestionariusza BASDAI, ocena bólu kręgosłupa, BASFI oraz PtGA. Dlatego też trudno wyciągnąć jednoznaczne wnioski np. dla

porównania TOF vs ETA, gdzie wykazano IS gorszy wynik w ocenie stężenia CRP/hsCRP, podczas gdy dla punktów końcowych, na które składa się ocena CRP (ASDAS i ASAS5/6) nie wykazano istotności statystycznej.

Podkreślenia wymaga fakt, że metaanaliza sieciowa charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami, związanymi z heterogenicznością badań do niej włączonych (np. różne okresy obserwacji, różne okresy odcięcia danych do oceny głównych punktów końcowych, różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia), które wpływają na wiarygodność jej wyników.

W odniesieniu do oceny skuteczności TOF vs PLC w badaniach Deodhar 2021 oraz van der Heijde 2017 odnotowano IS korzystniejsze wyniki w grupach stosujących TOF5 względem PLC w zakresie [wynik metaanalizy]:

- odpowiedzi ASAS20 odpowiednio: 56,4% vs 29,4%; RB=1,92 (95%CI: 1,42; 2,59); p<0,0001 oraz 80,8% vs 41,2%; RB=1,96 (95%CI: 1,38; 2,79); p=0,0002 [63,2% vs 32,6%; RB=1,93 (95%CI: 1,53; 2,44); p<0,0001];
- odpowiedzi ASAS40 odpowiednio: 40,6% vs 12,5%; RB = 3,25 (95% CI: 1,99; 5,30); p < 0,0001 oraz 46,2% vs 19,6%; RB = 2,35 (95% CI: 1,26; 4,41); p = 0,0076 [42,2% vs 14,4%; RB = 2,91 (95% CI: 1,98; 4,29); p < 0,0001];
- odpowiedź ASAS 5/6 odpowiednio: 43,6% vs 7,4%; RB = 5,93 (95% CI: 3,17; 11,10); p < 0,0001 oraz 50,0% vs 15,7%; RB = 3,19 (95% CI: 1,60; 6,37); p = 0,001 [45,4% vs 9,6%; RB = 4,70 (95% CI: 2,95; 7,48); p < 0,0001];
- BASFI odpowiednio: MD=-1,23 (95%CI: -1,70; -0,76), p<0,0001 oraz MD=-1,00 (95%CI: -1,83; -0,17); p=0,0183 [MD=-1,17 (95%CI: -1,58; -0,76); p<0,0001];
- średniej zmiany ASDAS odpowiednio: MD=-0,97 (95% CI: -1,16; -0,78); p < 0,0001 oraz MD = -0,70 (95% CI: -0,98; -0,42); p < 0,0001 [MD =-0,88 (95%CI: -1,04; -0,72); p < 0,0001];
- średniej zmiany BASDAI odpowiednio: MD= -1,44 (95%CI: -1,93; -0,95); p,0,0001 oraz MD= -1,00 (95%CI: -1,83; -0,17); p=0,0183 [MD= -1,33 (95%CI: -1,75; -0,91); p<0,0001].

Metaanaliza przeprowadzona dla poszczególnych punktów końcowych wykazała analogiczne wyniki.

Istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupach stosujących TOF5 względem PLC odnotowano w badaniu Deodhar 2021, ale nie w badaniu van der Heijde 2017 w zakresie [wynik metaanalizy]:

- odpowiedzi BASDAI50 odpowiednio: 42,9% vs 17,7%; RB=2,43 (95%CI: 1,61; 3,67) p < 0,0001 oraz 42,3% vs 23,5%; RB=1,80 (95%CI: 1,00; 3,24); p=0,0504 [42,7% vs 19,2%; RB=2,22 (95%CI: 1,58; 3,10); p<0,0001];
- średniej zmiany hsCRP odpowiednio: MD=-0,96 (95%CI: -1,24; -0,68); p<0,0001 oraz MD=-0,60 (95%CI: -4,54; 3,34); p=0,7655 [MD=-0,96 (95%CI: -1,23; -0,68); p<0,0001];
- średniej zmiany BASMI odpowiednio: MD= -0,52 (95%CI: -0,69; -0,35); p<0,0001 oraz MD = -0,20 (95%CI: -0,48; 0,08); p=0,1558 [MD= -0,38 (95%CI: -0,69; -0,07); p=0,0168].

Metaanalizy wykazały IS korzystniejsze wyniki dla TOF w zakresie częściowej remisji wg ASAS, znaczącej poprawy wg ASDAS, odpowiedzi BASDAI50 i średniej zmiany hsCRP, natomiast brak IS wyników w zakresie nieaktywnej choroby wg ASDAS (<1,3) i średniej zmiany BASMI.

W badaniach Deodhar 2021 oraz van der Heijde 2017 odnotowano IS poprawę wyników w grupach stosujących TOF5 względem PLC w zakresie [wynik metaanalizy]:

- domeny PCS kwestionariusza SF-36 odpowiednio: MD=3,55 (95%CI: 1,91; 5,19); p<0,0001 oraz MD=3,80 (95%CI: 1,30; 6,30); p=0,0028 [MD=3,63 (95%CI: 2,26; 4,99); p<0,0001];
- średniej zmiany ASQoL odpowiednio: MD=-2,02 (95%CI: -3,14; -0,90); p=0,0004 oraz MD=-2,30 (95%CI: -3,96; -0,64); p=0,0067 [MD=-2,11 (95%CI: -3,04; -1,18); p<0,0001].

Metaanaliza przeprowadzona dla poszczególnych punktów końcowych wykazała analogiczne wyniki.

Analiza bezpieczeństwa

W populacji ogólnej TOF wykazywał skuteczność i bezpieczeństwo zbliżone do pozostałych komparatorów. Wyniki NMA nie wykazały IS różnic między TOF a wybranymi komparatorami dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem.

Nie odnotowano IS różnic między TOF a PLC dla żadnego z punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących TOF w obu badaniach należało zakażenie górnych dróg oddechowych (do 10,5%), zapalenie nosogardzieli (do 7,7%) oraz biegunka (do 4,5%). W otwartej fazie badania Deodhar 2021 (do 48. tyg.) analogicznie najczęściej występowało zakażenie górnych dróg oddechowych (do 15,8%), zapalenie nosogardzieli (do 12,5%) oraz biegunka (do 7,5%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CMA porównując stosowanie tofacytynibu (TOF) ze stosowaniem leków dostępnych w PL B.36, tj. UPA, ADA, CER, ETA, GOL, INF, SEK oraz IXE, u pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariancie bez RSS, stosowanie TOF wiązałoby się z wyższymi kosztami niż stosowanie wszystkich komparatorów uwzględnionych w analizie. Zakres kosztów inkrementalnych zawierał się w przedziale od [REDACTED] zł w porównaniu z golimumabem do [REDACTED] zł w porównaniu z adalimumabem.

W wariancie uwzględniającym RSS wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że stosowanie TOF wiązałoby się z wyższymi kosztami w porównaniu z: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, sekukinumabem, certolizumabem pegol. Stosowanie TOF byłoby natomiast tańsze w porównaniu z: golimumabem, iksekizumabem oraz komparatorem uśrednionym uwzględniającym nowsze leki w programie (CER, GOL, IXE i SEK). W przypadku porównania z upadacytynibem, przyjmując, że koszt UPA będzie na poziomie kosztu TOF, przewidywana refundacja TOF pozostaje bez wpływu na wydatki płatnika publicznego. Jednocześnie tofacytynib porównaniu z UPA będzie [REDACTED].

W wariancie z RSS największe oszczędności na korzyść tofacytynibu odnotowano w przypadku porównania z golimumabem [REDACTED] zł), a najwyższe wydatki inkrementalne w porównaniu z adalimumabem ([REDACTED] zł).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano 5 scenariuszy, które w większości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej. Największy wpływ na wzrost wielkości kosztów inkrementalnych w obu wariantach (tj. z/bez RSS) ma przyjęcie założenia [REDACTED].

Z kolei największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych ma przyjęcie [REDACTED].

Zgodnie z analizą wnioskodawcy, wartość urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi od [REDACTED] zł dla porównania z ADA do [REDACTED] zł dla porównania z GOL. Uzyskane ceny są niższe od proponowanej ceny zbytu netto ocenianej technologii w wariancie bez RSS. W wariancie uwzględniającym RSS ceny progowe są niższe od ceny proponowanej dla porównań z adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem, infliksimabem, sekukinumabem i wyższe od proponowanej ceny dla porównań z: golimumabem, iksekizumabem, [REDACTED] oraz nowszymi lekami (komparator uśredniony).

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z tym, wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. adalimumabu. Obliczona w ten sposób cena progowa zbytu netto produktu Xeljanz 5 mg zgodna z art. 13 ust. 3 wynosi [REDACTED] zł i jest o [REDACTED].

Należy wskazać, iż wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów, zakładając wykazany w ramach analizy klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a rozpatrywanymi komparatorami. Jednocześnie wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej wskazują na istotne statystycznie różnice między tofacytynibem względem infliksymabu, golimumabu, etanerceptu, adalimumabu w zakresie wybranych punktów końcowych. Powyższa kwestia została szczegółowo przedstawiona w piśmie Agencji ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych.

W odpowiedzi, wnioskodawca powołując się m.in. na wyniki analizy klinicznej, wnioski opracowań wtórnych oraz rekomendacje refundacyjne wskazuje, iż *szczegółowa analiza wyników klinicznych oceny tofacytynibu stosowanego w leczeniu pacjentów z ZZSK i brak możliwości jednoznacznego wykazania przewagi klinicznej*

TOFA lub refundowanych leków biologicznych, uzasadnia podejście zachowawcze w ocenie ekonomicznej i zastosowanie analizy minimalizacji kosztów

Ponadto, główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności w zakresie przyjętych efektywnych cen komparatorów, uwzględnionego dawkowania, oszacowania wartości kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów leczenia towarzyszącego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS, natomiast w wariantcie z RSS zarówno w I., jak i w II. roku refundacji [redacted]

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych ma przyjęcie scenariusza zakładającego przejmowanie udziałów w rynku przez TOF względem wyłącznie starszych terapii, tj. ADA, ETA oraz IFX – ww. założenie powoduje wzrost kosztów inkrementalnych [redacted] (w wariantcie z/bez RSS).

Największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych ma przyjęcie scenariusza uwzględniającego liczebność populacji na podstawie portalu *Statystyki NFZ* (szczegóły w rozdz. 3.2.2. AWB wnioskodawcy) – ww. założenie powoduje spadek kosztów inkrementalnych [redacted] (w wariantcie bez RSS) oraz scenariusza zakładającego przejmowanie udziałów w rynku przez TOF względem wyłącznie nowych terapii, tj. UPA, CERT, GOL, IXE oraz SEC – ww. założenie powoduje spadek kosztów inkrementalnych [redacted] (w wariantcie z RSS).

W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto alternatywne udziały rynkowe dla TOF – w wariantcie minimalnym 1,1% oraz 2,3% kolejno w 1. i 2. roku przyjętego horyzontu czasowego, w wariantcie maksymalnym odpowiednio 2,9% oraz 6,0%. Przyjmując założenia ze scenariusza minimalnego, refundacja TOF spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS, natomiast przyjmując założenia scenariusza maksymalnego odpowiednio [redacted] [redacted] W wariantcie z RSS, w obu scenariuszach, zarówno w I., jak i w II. roku refundacji [redacted]

Jak wskazano w AE (rozdz.5.3.2.) koszt upadacytynibu przyjęto jako *dzienny koszt (...) TOF (z uwzględnieniem RSS)*. Biorąc pod uwagę fakt, że UPA podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania kosztów inkrementalnych w uwzględnieniu [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymano natomiast opinie ekspertów klinicznych, którzy odnieśli się do punktu dotyczącego kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne, niemiecką G-BA 2022 oraz szkocką SMC 2022. Przedmiotem oceny był tofacytynib stosowany w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne. W rekomendacji G-BA wskazano na brak dowodów na dodatkową korzyść kliniczną stosowania tofacytynibu w porównaniu z aktywnymi komparatorami, natomiast w rekomendacji SMC zwrócono uwagę na istotną poprawę objawów choroby w porównaniu z placebo w badaniach klinicznych fazy II. i III.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>1. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Przedłożona analiza ekonomiczna została przeprowadzona przy założeniu jednakowej skuteczności wnioskowanej interwencji i technologii alternatywnych. Jednak wyniki przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej (AKL) metaanalizy sieciowej (NMA) wskazują na istotne statystycznie różnice między tofacytynibem względem infl ksymabu, golimumabu, etanerceptu, adalimumabu co zostało omówione w AKL wnioskodawcy m.in. w rozdz. 6.3.4.2 dla wyników dotyczących oceny BASDAI50: <i>w większości porównań nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy tofacytynibem, a ocenianymi interwencjami – wyjątek stanowiło porównanie z infliksymabem, gdzie odnotowano istotne zmniejszenie szansy uzyskania odpowiedzi BASDAI50 (...); w rozdz. 6.3.5 dla oceny BASDAI: odnotowano (...) istotne pogorszenie wyniku BASDAI w porównaniu z golimumabem (...), a także w porównaniu z infliksymabem (...) oraz w większości przypadków nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, poza porównaniem z golimumabem oraz infliksymabem, gdzie odnotowano większą korzystną zmianę wyniku skali BASDAI po stronie komparatora; w rozdz. 6.3.7 dla oceny BASMI: w porównaniu z golimumabem odnotowano (...) istotną statystycznie poprawę wyniku BASMI (...). Z kolei, porównania z etanerceptem oraz infl ksymabem wskazywały na istotne pogorszenie wyniku po stronie tofacytynibu (...); w rozdz. 6.3.9 dla oceny CRP/hsCRP: wyjątek stanowiło porównanie z adalimumabem oraz etanerceptem – w obu przypadkach obserwowano wzrost stężenia białka c-reaktywnego po zastosowaniu tofacytynibu; w rozdz. 6.3.11.1 dla oceny jakości życia wg SF-36 PCS (komponenta fizyczna): w porównaniu z infliksymabem różnica była istotna statystycznie i świadczyło o istotnym pogorszeniu jakości życia u pacjentów leczonych tofacytynibem w porównaniu z infliksymabem.</i></p> <p>W związku z powyższym w odniesieniu do powyższych komparatorów, tj. infliksymabu, golimumabu, etanerceptu i adalimumabu zasadne jest przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów.</p> <p>Tym samym dla ww. porównań niespełnione są również kolejne punkty § 5 Rozporządzenia.</p>	<p>NIE</p>	<p>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), dopuszcza się odstępianie od oszacowania ICUR i przeprowadzenie analizy ekonomicznej z wykorzystaniem CMA w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.</p> <p>Wnioskodawca uznał uwagę Agencji za niezasadną. W odpowiedzi przedstawiono dodatkowe uzasadnienie dla przyjętego podejścia analitycznego powołując się na wyniki analizy klinicznej, wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne oraz poprzednie oceny AOTMiT dotyczące leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p>W odpowiedzi wskazano m.in., że szczegółowa analiza wyników klinicznych oceny tofacytynibu stosowanego w leczeniu pacjentów z ZZSK i brak możliwości jednoznacznego wykazania przewagi klinicznej TOFA lub refundowanych leków biologicznych, uzasadnia podejście zachowawcze w ocenie ekonomicznej i zastosowanie analizy minimalizacji kosztów.</p> <p>Wnioskodawca zauważa również, że przyjęcie analizy minimalizacji kosztów zamiast analizy kosztów użyteczności w sytuacji możliwej przewagi wnioskowanej terapii jest podejściem konserwatywnym i korzystnym dla płatnika publicznego i pacjentów, gdyż niweluje w analizie ekonomicznej wpływ niepewności w oszacowaniu różnic klinicznych między porównywanymi terapiami.</p>
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych</p>	<p>NIE</p>	<p>Wnioskodawca uznał uwagę Agencji za niezasadną. W odpowiedzi powołano się na argumentację przedstawioną w poprzednim</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wynających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Przedłożona analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia kosztów i konsekwencji porównywanych technologii, a jedynie zestawienie ich kosztów.</p>		punkcie. Wskazano, że przeprowadzenie analizy koszty-żyteczność lub zestawienia kosztów i konsekwencji porównywanych technologii jest nieuzasadnione w przypadku przedmiotowej oceny.
<p>3. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia):</p> <p>W analizie przedstawiono liczbę pacjentów z ZZSK, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (rozdz. 3.3. BIA wnioskodawcy), nie uwzględniono natomiast pacjentów z pozostałymi zarejestrowanymi wskazaniami</p>	TAK	-
<p>II. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):</p> <p>4. Nie dostarczono analizy racjonalizacyjnej, w której przedstawiono rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającym z BIA. W związku z tym analizy nie spełniają zapisów § 7 Rozporządzenia.</p> <p>W wariantcie z RSS wykazano brak wzrostu kosztów po stronie płatnika publicznego, natomiast w wariantcie bez RSS wykazano wzrost kosztów. Wariant ten stanowi mało prawdopodobny, ale nadal możliwy scenariusz. Ponadto, ze względu na niepewność założeń dotyczących udziałów w rynku i kosztów komparatorów oraz graniczną wartość kosztów inkrementalnych przedstawionych w ramach analizy podstawowej w wariantcie z RSS zasadne jest przedstawienie AR.</p>	TAK	W odpowiedzi na uwagę przygotowano analizę racjonalizacyjną.
<p>III. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>5. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia):</p> <p>W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, dla których nie podano danych bibliograficznych m.in. publikacja Navarro-Compan 2022 (wykorzystana w AKL).</p>	TAK	-
<p>6. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: zastosowano nieprawidłową technikę analityczną, analiza minimalizacji kosztów nie została zastosowana zgodnie z wytycznymi.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Badania pierwotne

- Deodhar 2021 Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:1004-1013.
- Navarro-Compán 2022 Navarro-Compán V, Wei JC, Van den Bosch F, et al. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open*. 2022 Jun;8(2):e002253. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002253. PMID: 35654457; PMCID: PMC9163535.
- van der Heijde 2017 van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1340-1347.
- Maksymowych 2018 Maksymowych W.P., van der Heijde D., Baraliakos X., et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients, *Rheumatology*, Volume 57, Issue 8, August 2018, Pages 1390–1399, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key104>
- Ogdie 2020 Ogdie A, de Vlam K, McInnes IB, et al. Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open* 2020;6:e001042. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001042

Opracowania wtórne

- Deodhar 2020 Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2020 Aug;39(8):2307-2315. doi: 10.1007/s10067-020-04970-3. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32107666; PMCID: PMC7338808.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACR/SAA/ SPARTAN 2019 Ward M.M., Deodhar A., Gensler L., et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1599–1613 DOI: 10.1002/art.41042
- ASAS/EULAR 2022 Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2022;0:1–16. doi:10.1136/ard-2022-223296
- AWMSG All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Medicine recommendations: tofacitinib (Xeljanz) <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tofacitinib-xeljanz4/> (data dostępu: 4.11.2022 r.)
- G-BA 2022 Gemeinsame Bundesausschuss Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis) <https://www.g-ba.de/beschluesse/5464/> (data dostępu: 4.11.2022 r.)
- NCPE National Centre for Pharmacoeconomics, Pharmacoeconomic Evaluations, Tofacitinib (Xeljanz) for ankylosing spondylitis. HTA ID: 22005 <https://www.ncpe.ie/drugs/tofacitinib-xeljanz-for-ankylosing-spondylitis-hta-id-22005/> (data dostępu: 4.11.2022 r.)
- NICE National Institute for Health and Care Excellence, Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis [ID3865] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10771> (data dostępu: 4.11.2022 r.)
- SFR 2022 Wendling D., Hecquet S., Fogel O., et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 89 (2022) 105344 doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105344
- SMC 2022 Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, tofacitinib (Xeljanz) <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tofacitinib-xeljanz-as-full-smc2463/> (data dostępu: 4.11.2022 r.)
- Stajszczyk 2021 Stajszczyk M., Batko B., Brzosko M., et al. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Forum Reumatol*. 2021, tom 7, nr 1, 1–12. DOI: 10.5603/FR.2021.0001

Zalecenia postępowania 2016 Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tlustochowicz W., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Spondyloartropatia osiowa i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Reumatologia 2016; supl. 1: 15–21 DOI: 10.5114/reum.2016.5999

Pozostałe publikacje

ChPL Xeljanz Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 28.09.2022 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.

CEESTAHC-PTR 2020 Stajszyk M., Władysiuk M., Rutkowski J. Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC / Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Kraków, 2020. http://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/CEESTAHC_PTR_reumatologia_analiza_1.11.2020.pdf

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

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.

MP Interna 2020 Spondyloartropatie w: *Medycyna Praktyczna. Interna*. Kraków 2020 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12>.

MP Interna - Zimmermann-Górska 2020 Zimmermann-Górska M. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). 10 sierpnia 2020 w: *Medycyna Praktyczna. Interna*. Kraków 2020. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.1>

NFZ 43/2022 DGL 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 leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Sieper 2012 Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *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.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Xeljanz (tofacytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia minimalnych wymagań.
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego

15.1. Wykaz produktów leczniczych

Tabela 54. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego B.36 zgodnie z obwieszczeniem MZ na 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 111)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ	CHB	WLF	PO
Adalimumabum						
1050.1, blokery TNF - adalimumab						
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	452,06	474,66	380,31	bezpłatny
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1808,22	1898,63	1521,25	bezpłatny
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	07613421020897	1944,00	2041,20	1521,25	bezpłatny
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	07613421020880	1944,00	2041,20	1521,25	bezpłatny
Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaz ki	04052682034206	762,53	800,66	760,63	bezpłatny
Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaz ki	04052682034213	1448,81	1521,25	1521,25	bezpłatny
Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	1448,81	1521,25	1521,25	bezpłatny
Certolizumabum pegol						
1104.0, Certolizumab pegol						
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	2957,70	3105,59	3105,59	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ	CHB	WLF	PO
Etanerceptum						
1050.21, blokery TNF - etanercept - 2						
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków	05909990777938	1377,00	1445,85	1445,85	bezpłatny
1050.2, blokery TNF - etanercept						
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1026,00	1077,30	1077,30	bezpłatny
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny
Golimumabum						
1050.4, blokery TNF - golimumab						
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	2772,63	2911,26	2911,26	bezpłatny
Infliximabum						
1050.3, blokery TNF - infliksimab						
Flixabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	782,46	bezpłatny
Zessly, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	782,46	bezpłatny
Ixekizumabum						
1184.0, Iksekizumab						
Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	2 wstrzykiwacze 1 ml	05909991282950	9280,85	9744,89	9744,89	bezpłatny
Sekukinumab						
1180.0, Sekukinumab						
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.	05909991203832	4421,37	4642,44	4642,44	bezpłatny
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg	1 wstrzykiwacz	07613421040130	4421,37	4642,44	4642,44	bezpłatny
Upadacitinibum						
1244.0, Upadacytynib						
Rinvoq, tabl. o przedl. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	3341,52	3508,60	3508,60	bezpłatny