

Analiza Ekonomiczna

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów
u pacjentów w wieku 2 lat i starszych,
u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili innego konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 października 2023 r.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Problem decyzyjny	12
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja.....	13
2.3 Komparatory.....	14
2.4 Efekty zdrowotne.....	15
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xeljanz i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	17
4.1 Metodyka.....	17
4.1.1 Cel	17
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	18
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	18
4.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	19
4.2 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA.....	20
5 Metodyka analizy ekonomicznej	22
5.1 Strategia analityczna.....	22
5.2 Perspektywa analizy.....	24
5.3 Horyzont czasowy.....	24
5.4 Długość cyklu modelu	25
5.5 Dyskontowanie	25
5.6 Charakterystyka populacji docelowej	25
5.7 Analiza kosztów	28
5.8 Koszty leków	29
5.8.1 Koszty jednostkowe.....	29
5.8.2 Zużycie leków	29
5.9 Koszty podania/wydania leków.....	32

5.10	Koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	33
5.11	Koszty leczenia towarzyszącego	34
5.12	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	35
6	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	36
6.1	Analiza podstawowa	36
6.2	Analiza wrażliwości	37
7	Walidacja modelu.....	38
7.1.1	Walidacja wewnętrzna	38
7.1.2	Walidacja konwergencji	38
7.1.3	Walidacja zewnętrzna	39
8	Wyniki analizy podstawowej	39
8.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA).....	39
8.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	39
8.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	41
8.2	Wyniki analizy progowej	43
9	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)	45
9.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	46
9.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	50
10	Ograniczenia analizy	53
11	Dyskusja	55
12	Wnioski końcowe	56
13	Załączniki.....	58
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	58
13.2	Dane z przetargów na dostawy leków z 2023 r.	59
	Spis Tabel	61
	Spis Wykresów	63
	Piśmiennictwo	64

Wykaz skrótów

ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza efektywności klinicznej
amp.-strz.	ampułko-strzykawka
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	przeciętna dzienna dawka (z ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMARD	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD</i>)
ETA	etanercept
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (z ang. <i>global trade item number</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HAQ-DI	kwestionariusz oceny niepełnosprawności (z ang. <i>Health Assessment Questionnaire - Disability Index</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
i.v.	preparat w postaci do podania dożylnego (z ang. <i>intravenous</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JAK	<i>Janus-activated kinases</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
mŁZS	młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
p.o.	droga podania leku: doustnie
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
Q2W	schemat stosowania leku: co 2 tygodnie
Q4W	schemat stosowania leku: co 4 tygodnie
QALY	wskaźnik stanu zdrowia pacjenta, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
r.ż.	rok życia
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	droga podania leku: podskórnie
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SEK	sekukinumab
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TOC	tocilizumab
TOF	tofacytynib
UR	Uchwały Rady
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZKSLB	Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją prezentacji leku Xeljanz (GTIN: 05907636977100) w formie powlekanej tabletki zawierającej 5 mg tofacytynibu oraz Xeljanz (GTIN: 05415062388723) w formie syropu o zawartości tofacytynibu 1 mg/ 1 ml, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Metodyka

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

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego,

wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniami określonymi we wniosku o refundację produktu leczniczego Xeljanz ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorośli z aktywną postacią młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (MIZS) oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (mŁZS), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

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

Jako komparatory dla leku Xeljanz przyjęto obecny standard leczenia w rozważanym wskazaniu, finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.33., tj. adalimumab (produkty lecznicze Amgevita, Hyrimoz, Idacio, Yuflyma), etanercept (produkty lecznicze Enbrel i Erelzi), sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) oraz tocilizumab (produkt leczniczy RoActemra).

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

Ponieważ z analizy klinicznej dla leku Xeljanz wynika, że lek ten nie ma dowodów wskazujących na istotną przewagę nad refundowanymi

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

terapiami, należy oczekiwać, że również średni czas pozostawania na terapii nie powinien być znacząco różny między poszczególnymi terapiami. Z tego względu, wydaje się zasadne przyjęcie stałego, krótkiego horyzontu czasowego, bez dokładnego szacowania tempa wypadania pacjentów. Schematy dawkowania poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu MIZS i mŁZS, poza etanerceptem, zależą bezpośrednio od wagi, wzrostu lub powierzchni ciała pacjenta. Ponadto w przypadku sekukinumabu schemat dawkowania można podzielić na etap inicjujący i etap leczenia podtrzymującego. Z tego względu, ich zużycie jest inne w pierwszym i kolejnych latach stosowania terapii. W tej sytuacji minimalna długość horyzontu czasowego wskazywana w wytycznych wydaje się za krótka do wiarygodnej oceny kosztów porównywanych terapii. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy jako minimalny okres pozwalający uwzględnić różnice w schematach dawkowania niektórych komparatorów.

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

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz otrzymano od Zleceniodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją preparatu Xeljanz obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Ceny efektywne TOC i SEK określono na podstawie danych przetargowych zawartych na

stronie *platformazakupowa.pl*. Ceny ADA i ETA oszacowano w oparciu o dane NFZ dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (*DGL 25/09/2023*). Wyceny jednostkowe świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego w związku z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem leczenia zaczerpnięto z aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty leczenia działań niepożądanych przyjęto na podstawie wyceny świadczeń z katalogu JGP, obejmujących hospitalizację chorego z MIZS i mŁZS bez rozróżnienia na typ danego zdarzenia niepożądanego. Koszty leków stosowanych jako leczenie towarzyszące (metotreksat, sulfasalazyna, chlorochina i cyklosporyna A) oszacowano na podstawie cen hurtowych brutto poszczególnych substancji czynnych ważonych zużyciem opakowań w okresie od stycznia do czerwca 2023 roku.

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

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

od aktualnie stosowanych interwencji w programie lekowym. W wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

[REDACTED]

funkcjonowania w życiu prywatnym i zawodowym. Dodatkowo tofacytynib podawany jest doustnie, co wyklucza konieczność podawania najmłodszym pacjentom leków w podaniu podskórnym lub dożylnym.

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

Objęcie refundacją tofacytynibu pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach leczenia pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów. Ponadto w przypadku wydania pozytywnej opinii o rozszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Xeljanz będzie on stanowił jedyną terapię refundowaną w ramach programu lekowego B.33 umożliwiającą leczenie pacjentów z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 6 lat. Stanowi to bezpośrednią odpowiedź na apele pacjentów i środowiska lekarskiego o łatwiejszy dostęp do leczenia o odmiennym mechanizmie działania, niż terapie obecnie dostępne. Poszerzenie programu lekowego o kolejny lek w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentów z MIZS i mŁZS, a to w dużej mierze może przyczynić się m.in. do poprawy jakości ich życia poprzez poprawę

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh w ramach programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz w następującej prezentacji:

- Xeljanz (tofacytynib), opakowanie 56 szt. a 5 mg, tabletki powlekane (kod GTIN: 05907636977100),
- Xeljanz (tofacytynib), 240 ml a 1 mg/ml, roztwór doustny (kod GTIN: 05415062388723),

w ramach proponowanego programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Xeljanz 2023*.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2023*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

2.1 Populacja

Populację dla produktu leczniczego Xeljanz w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem, zgodnie z zapisami wskazania rejestracyjnego, stanowią chorzy w wieku ≥ 2 lat z aktywną postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym lub bez czynnika reumatoidalnego i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego) oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (mŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh (*ChPL Xeljanz*).

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego populację docelową dla leku Xeljanz stanowią będą chorzy w wieku ≥ 2 i < 18 r.ż, spełniający kryteria rozpoznania:

- wielostawowej lub nielicznostawowej rozszerzającej się postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym
- młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

2.2 Oceniana interwencja

Lek Xeljanz (tofacytynib) jest cząsteczką należącą do grupy kinaz JAK stosowaną w leczeniu wielu chorób reumatologicznych i autozapalnych. Na terenie Unii Europejskiej do leczenia MIZS i mŁZS tofacytynib został zarejestrowany 18 sierpnia 2021 r. Jednocześnie, z uwagi na wcześniejsze rejestracje w innych wskazaniach z dziedziny reumatologii istnieje wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z tym lekiem, a profil bezpieczeństwa tofacytynibu jest dobrze poznany.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Produkt leczniczy Xeljanz został zarejestrowany do stosowania w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh. Tofacytynib można stosować w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.

Tofacytynib nie może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynną gruźlicą, ciężkimi zakażeniami (tj. posocznica lub zakażenia oportunistyczne), ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh) oraz u pacjentek w ciąży i okresie laktacji (*ChPL Xeljanz*).

W przeciwieństwie do leków stosowanych obecnie w leczeniu MIZS produkt leczniczy Xeljanz podawany jest doustnie, w postaci tabletek lub syropu, najwygodniejszej formie podania w przypadku najmłodszych chorych.

2.3 Komparatory

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

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

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do aktualnego programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, jako właściwe komparatory do wnioskowanej terapii uznano adalimumab (ADA), etanercept (ETA), tocilizumab (TOC) oraz sekukinumab. W leczeniu wielostawowej i nielicznostawowej postaci MIZS w ramach programu lekowego stosowane są adalimumab lub tocilizumab w postaci dożyłnej od 2. roku życia oraz terapia etanerceptem od 4. roku życia. Od 1 lipca 2023 r. w ramach programu

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

lekowego B.33 u pacjentów od 6 roku życia, z rozpoznaniem młodzieńczym zapaleniem stawów możliwe jest zastosowanie leczenia sekukinumabem (MZ 30/08/2023).

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w równoległe przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego APD *Xeljanz 2023*.

2.4 Efekty zdrowotne

Z uwagi na charakter przyjętej techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów; szczegółowe omówienie w Rozdziale 5.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając – w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (AKL *Xeljanz 2023*) – brak wykazania różnic w efektywności klinicznej między preparatem Xeljanz oraz komparatorami.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xeljanz i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Xeljanz jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych: „B.33 Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, „B.35 Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” oraz „B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, (MZ 30/08/2023). Warunki refundacji zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli. Refundacja tofacytynibu w ramach opisanych programów lekowych odbywa się od września 2020 roku dla programów B.35 i B.55, od września 2019 roku dla programu B.33 oraz od lipca 2023 roku dla programu B.36.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Xeljanz.

Nazwa i zawartość opakowania	Kod GTIN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Xeljanz, tabletki powlekane, 10 mg	05415062342800	5 832,00 zł	6 123,60 zł	6 123,60 zł	0,00 zł (bezpłatny)
Xeljanz, tabletki powlekane, 5 mg	05907636977100	2 743,20 zł	2 880,36 zł	2 880,36 zł	0,00 zł (bezpłatny)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Liczba DDD w opakowaniu	■	■
Cena hurtowa / DDD	■	■
Wysokość limitu finansowania	■	■
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	■	■
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	■	■
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, iż świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający lek Xeljanz, w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późniejszymi zmianami), ■	

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

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

⁴⁾ Istniejąca grupa limitowa obejmująca tofacytynib.

⁵⁾ Wg WHO.

⁶⁾ Według ceny zbytu netto.

Jednocześnie zakłada się utrzymanie pozostałych, obecnie obowiązujących warunków refundacji, w szczególności cen urzędowych, grupy limitowej i podstawy limitu oraz poziomu odpłatności.

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

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

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (z ang. *juvenile idiopathic arthritis*) lub młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (z ang. *juvenile psoriatic arthritis*);
- Interwencja: tofacytynib w leczeniu MIZS i/lub mŁZS;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

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

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 06 września 2023 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej, Pubmed oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu MIZS – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	tofacitinib	2 976

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#2	((Juvenile idiopathic arthritis) OR (juvenile psoriatic arthritis)) OR (JIA) OR (jPSA)	94 483
#3	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 136 512
#4	#1 AND #2 AND #3	3
Data przeszukania: 3 października 2023 r.		

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu MIZS – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	tofacitinib	1 144
#2	(Juvenile idiopathic arthritis) OR (juvenile psoriatic arthritis) OR JIA OR jPSA	4 217
#3	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	103 961
#4	#1 AND #2 AND #3	5
Data przeszukania: 3 października 2023 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie **8 publikacji**, które zostały poddane analizie.

4.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

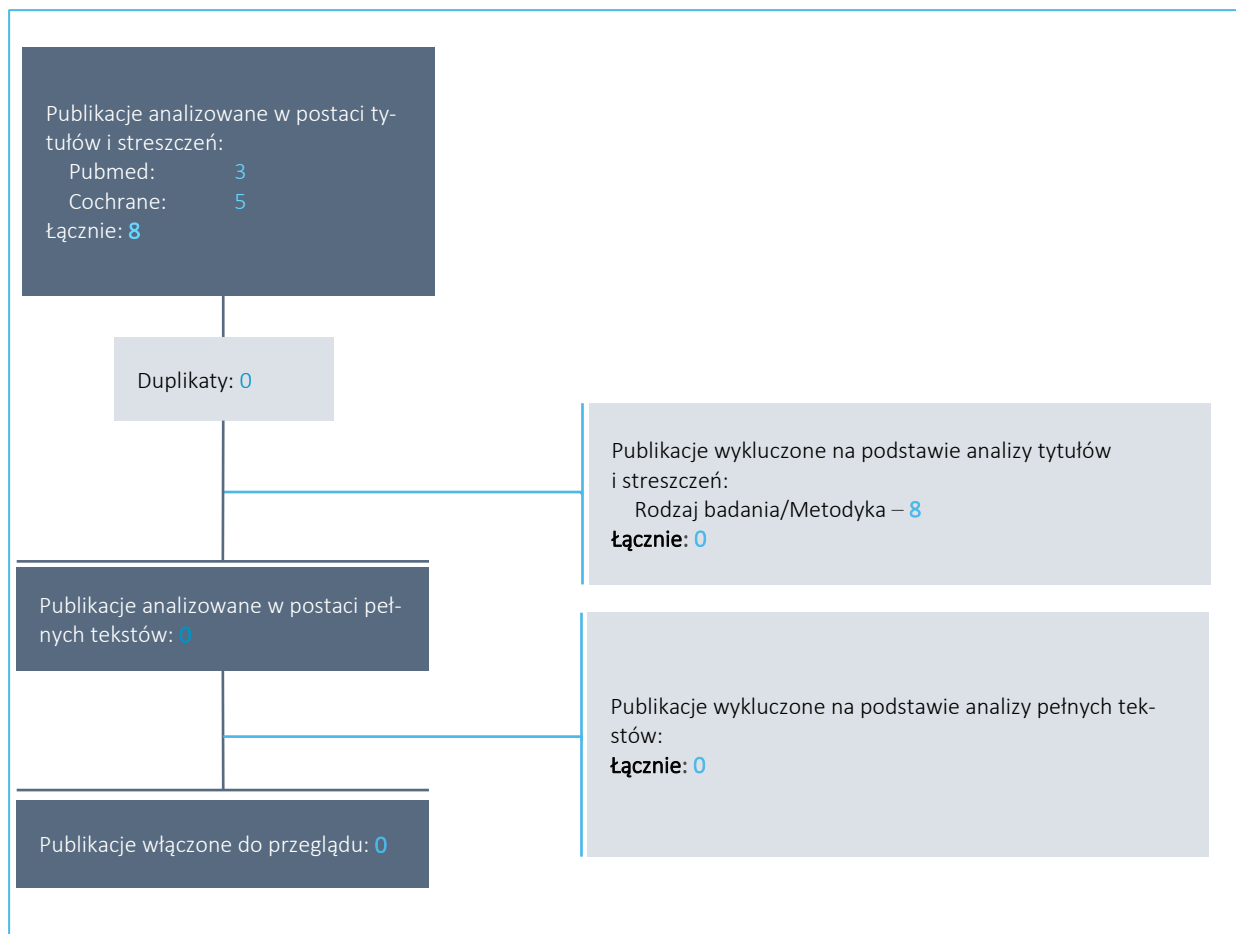
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **8 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

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



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

4.2 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA

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

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2023*):

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

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

Data ostatniego wyszukiwania: 03.10.2023 r.

Dane dotyczące oceny produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono na stronach: irlandzkiej agencji *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2021)*, niemieckiej agencji *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2022)*, francuskiej agencji *Haute Autorité de Santé (HAS 2022)*, walijskiej agencji *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2021)*, brytyjskiej agencji, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022)* oraz australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2023)*. Analizę ekonomiczną wykonały agencje NICE, IQWiG i PBAC. W analizie *NICE 2022* ukryto koszty wykorzystane w obliczeniach oraz wynik końcowy przeprowadzonej analizy. W analizie *PBAC 2023* pozostawiono odkryty średni dwuletni koszt leczenia tofacytynibem wynoszący 21 282,04 \$. W analizie *IQWiG 2022* przedstawiono koszty terapii stosowanych w leczeniu MIZS i mŁZS (zob. Tabela 6).

Tabela 6. Koszty terapii MIZS i mŁZS (*IQWiG 2022*).

Terapia	Wskazanie	Koszty lekowe [€]	Dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika [€]	Roczny koszt terapii [€]
Tofacytynib	Pacjenci w wieku 2+ z aktywną postacią MIZS/mŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią po wcześniejszym leczeniu LMPCh	6 920,40 – 10 813,13	213,74	7 134,14 – 11 026,87
Tofacytynib + MTX	Pacjenci w wieku 2+ z aktywną postacią MIZS, z niewystarczającą odpowiedzią po przynajmniej jednej linii bLMPCh	6 920,10 – 11 005,66	244,34	7 206,44 – 11 250,00
Abatacept	Pacjenci w wieku 2+ z aktywną postacią MIZS, z niewystarczającą odpowiedzią po przynajmniej jednej linii bLMPCh	7 846,00 – 18 930,06	134,54	7 980,54 – 19 064,60
Abatacept + MTX	Pacjenci w wieku 2+ z aktywną postacią MIZS, z niewystarczającą odpowiedzią po przynajmniej jednej linii bLMPCh	7 887,70 – 19 122,59	165,14	8 052,84 – 19 287,73

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Terapia	Wskazanie	Koszty lekowe [€]	Dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika [€]	Roczny koszt terapii [€]
Adalimumab	Pacjenci w wieku 2 z aktywną postacią MIZS, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie LMPCh (w tym MTX) oraz pacjenci z MIZS w wieku 2+ z niewystarczającą odpowiedzią na przynajmniej jedną linię leczenia bLMPCh	6 280,18 – 11 434,37	213,74	6 493,92 – 11 648,11
Adalimumab + MTX		6 321,88 – 11 626,90	244,34	6 566,22 – 11 871,24
Etanercept	Pacjenci w wieku 12+ z aktywną postacią mŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią po wcześniejszym leczeniu LMPCh	5 063,50 – 11 412,46	201,74	5 265,24 – 11 614,20
Etanercept + MTX		5 105,20 – 11 604,99	232,34	5 337,54 – 11 837,33
Golimumab + MTX	Pacjenci w wieku 2+ z aktywną postacią mŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią na przynajmniej jedną linię leczenia bLMPCh	9 680,75 – 21 038,35	244,34	9 925,09 – 21 282,69
Tocilizumab		6 254,76 – 11 293,88	96,85 (max. 923,00)	7 274,61 – 11 293,88
Tocilizumab + MTX		6 296,46 – 11 486,41	127,45 (max. 923,00)	7 346,91 – 11 517,01

Przedstawione koszty lekowe dla terapii TOF dotyczą leczenia produktem Xeljanz w postaci roztworu doustnego. Według analityków agencji IQWiG leczenie pacjentów o masie ciała większej bądź równej 40 kg z wykorzystaniem tabletek prowadzi do przekroczenia górnej granicy wydatków na terapię TOF przedstawioną przez analityków.

Agencja NCPE w ramach szybkiej analizy zarekomendowała przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Xeljanz. Agencja AWMSG wstrzymała przeprowadzenie oceny do momentu opublikowania oceny przez agencję NICE. Agencja HAS przeprowadziła analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji, jednakże nie przeprowadzono analizy ekonomicznej.

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Xeljanz 2023*),

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią MIZS i mŁZS, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca (AKL *Xeljanz 2023*).

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

Analiza ekonomiczna spełnia polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

W porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie wykazano istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy tofacytynibem a przyjętymi komparatorami, tj. adalimumabem, tocilizumabem, etanerceptem i sekukinumabem (AKL *Xeljanz 2023*).

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

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

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

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

5.2 Perspektywa analizy

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

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

5.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (AOTMiT 2016).

Ponieważ z analizy klinicznej dla leku Xeljanz wynika, że lek ten nie ma dowodów wskazujących na istotną przewagę nad refundowanymi terapiami, należy oczekiwać, że również średni czas pozostawania na terapii nie powinien być znacząco różny między poszczególnymi terapiami. Z tego względu, wydaje się zasadne przyjęcie stałego, krótkiego horyzontu czasowego, bez dokładnego szacowania tempa

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

wypadania pacjentów. Schemat leczenia tofacytynibem zależy od masy pacjentów, tzn. stosowany w dawce 3,2 mg 2 razy dziennie u pacjentów o masie o 10 do 20 kg, w dawce 4 mg 2 razy dziennie u pacjentów o masie między 20 a 40 kg oraz w dawce 5 mg 2 razy dziennie u pacjentów o wadze większej niż 40 kg. W przypadku komparatorów (za wyjątkiem etanerceptu) schematy dawkowania również zróżnicowane są w zależności od masy pacjentów. Ponadto można je podzielić na etap inicjacji i etap leczenia podtrzymującego. Z tego względu, ich zużycie jest inne w pierwszym i kolejnych latach stosowania terapii. W tej sytuacji minimalna długość horyzontu czasowego wskazywana w wytycznych wydaje się za krótka do wiarygodnej oceny kosztów porównywanych terapii. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy jako minimalny okres pozwalający uwzględnić różnice w schematach dawkowania niektórych komparatorów.

5.4 Długość cyklu modelu

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

5.5 Dyskontowanie

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

5.6 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z podwójnie zaślepionego (*double-blind*) badania III fazy z randomizacją JIA-I (*Rupert* 2021) będącym badaniem rejestracyjnym dla tofacytynibu w leczeniu MIZS i mŁZS. W badaniu rejestracyjnym spośród 225 pacjentów włączonych do badania, 169 pacjentów stanowiły kobiety (75%), natomiast 56 (25%) mężczyźni. W związku z różnicami w dawkowaniu substancji czynnych zależnie od masy leczonego pacjenta (zob. Rozdział 5.8.2) estymowano rozkład masy ciała, wzrostu oraz powierzchni ciała (BSA) pacjentów leczonych w programie B.33.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W pierwszej kolejności określono rozkład wagi oraz wzrostu osób w wieku od 2 do 17 roku życia włącznie w Polsce. Do tego wykorzystano siatki centylowe wysokości do wieku oraz masy ciała do wieku z wykorzystaniem siatek WHO dla dzieci od 2 do 5 lat, z badania *OLA* dla dzieci od 5 do 7 lat oraz z badania *OLAF* dla dzieci od 7 do 17 lat (dane zamieszczone na stronie jakicentyl.pl). Na potrzeby niniejszej analizy obliczono również powierzchnię ciała pacjentów (BSA). Do tego celu wykorzystano wzór $BSA = 0,007184 \times \text{waga}^{0,425} \times \text{wzrost}^{0,725}$ ¹.

Uzyskane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

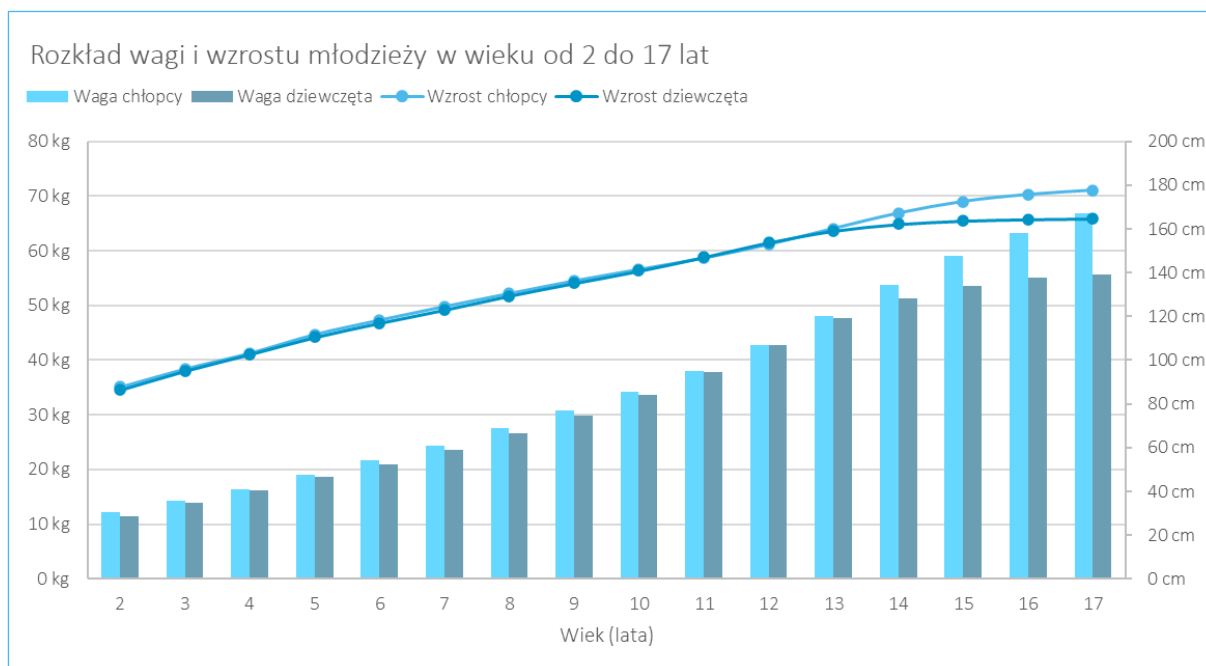
Tabela 7. Rozkład masy, wzrostu i BSA pacjentów w wieku 2-17 lat.

Wiek	Wzrost		Waga		BSA	
	Chłopcy	Dziewczęta	Chłopcy	Dziewczęta	Chłopcy	Dziewczęta
2	87,80 cm	86,40 cm	12,20 kg	11,50 kg	0,53 m ²	0,51 m ²
3	96,10 cm	95,10 cm	14,30 kg	13,90 kg	0,61 m ²	0,60 m ²
4	103,30 cm	102,70 cm	16,30 kg	16,10 kg	0,68 m ²	0,67 m ²
5	111,80 cm	110,50 cm	19,10 kg	18,70 kg	0,77 m ²	0,76 m ²
6	118,40 cm	117,00 cm	21,60 kg	21,00 kg	0,84 m ²	0,83 m ²
7	124,60 cm	123,00 cm	24,40 kg	23,50 kg	0,92 m ²	0,90 m ²
8	130,50 cm	129,40 cm	27,60 kg	26,60 kg	1,01 m ²	0,98 m ²
9	136,30 cm	135,20 cm	30,80 kg	29,90 kg	1,09 m ²	1,07 m ²
10	141,50 cm	140,80 cm	34,20 kg	33,60 kg	1,17 m ²	1,16 m ²
11	146,70 cm	147,10 cm	38,10 kg	37,90 kg	1,26 m ²	1,26 m ²
12	152,90 cm	153,80 cm	42,70 kg	42,80 kg	1,36 m ²	1,37 m ²
13	160,20 cm	159,10 cm	48,10 kg	47,70 kg	1,48 m ²	1,47 m ²
14	167,20 cm	162,20 cm	53,80 kg	51,30 kg	1,60 m ²	1,53 m ²
15	172,50 cm	163,70 cm	59,00 kg	53,60 kg	1,70 m ²	1,57 m ²
16	175,70 cm	164,40 cm	63,30 kg	55,00 kg	1,78 m ²	1,59 m ²
17	177,60 cm	164,70 cm	66,90 kg	55,70 kg	1,83 m ²	1,60 m ²

Na kolejnym wykresie przedstawiono uzyskane rozkłady wagi i wzrostu młodzieży w wieku 2-17 lat.

¹ wzór ze strony www.medycynaistatystyka.pl/wskaznik-bmi, data ostatniego dostępu 06.04.2023 r.

Wykres 2. Rozkład wagi i wzrostu młodzieży w wieku od 2 do 17 lat.



W celu dokładniejszego oszacowania danych dotyczących pacjentów w populacji docelowej określono również odsetki pacjentów należących do danej grupy wiekowej. W badaniu *JIA-I* spośród 173 pacjentów, dla których odnotowano informacje dotyczące wieku, 11,6% było w wieku 2-6 lat, 26,0% w wieku 6-12 lat oraz 62,4% w wieku 12-18 lat. W analizie podstawowej jako lepsze źródło danych uznano dane zamieszczone w Mapach Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022 – 2026 (*MPZ 2022*) dotyczące leczenia pacjentów w programie B.33. Według danych dla 2021 roku w ramach programu lekowego B.33 leczono 11 266 pacjentów, z czego 1 180 stanowili pacjenci do 20 roku życia (zob. Tabela 8).

Tabela 8. Odsetki pacjentów w wieku 0-20 lat leczonych w ramach programu B.33 (*MPZ 2022*).

Wiek	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
0-5	61	5,17%
5-10	231	19,58%
10-15	423	35,85%
15-20	465	39,41%
Łącznie	1 180	100%

Powyższe odsetki wykorzystano do określenia odsetka pacjentów w danym wieku oraz do obliczenia średniej ważonej wagi pacjentów, ich wzrostu oraz średniej powierzchni ciała. Zestawione dane dotyczące charakterystyki pacjentów przedstawiono poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 9. Charakterystyka populacji docelowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chłopców	25%	<i>Ruperto 2021</i>
Średnia waga pacjentów	42,4 kg	<i>jakicentyl.pl, MPZ 2022</i>
Średni wzrost pacjentów	149,3 cm	<i>jakicentyl.pl, MPZ 2022</i>
Średnie BSA	1,33 m ²	Na podstawie oszacowanych rozkładów masy ciała i wzrostów pacjentów

Oszacowane dane posłużyły do obliczenia dawek substancji czynnych oraz określenia udziałów poszczególnych schematów lekowych w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów.

5.7 Analiza kosztów

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty lekowe terapii TOF oraz ADA, ETA, TOC, SEK,
- Koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego,
- Koszty podania/wydania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia towarzyszącego (metotreksat, sulfasalazyna, chlorochina, cyklosporyna A),
- Koszty leczenia działań niepożądanych.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentów, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie wpływu na budżet perspektywą płatnika publicznego. Dla uproszczenia, podobnie jak w analizie ekonomicznej, pominięto także koszty związane ze stanem chorego wyrażonym wg skali CHAQ-DI, które nie powinny mieć charakteru kosztów różniących ze względu na zbliżoną skuteczność porównywanych terapii i krótki horyzont analizy wpływu na budżet. Koszty z każdej uwzględnionej kategorii zostały obliczone przy założeniu planowego leczenia z udziałem poszczególnych leków w okresie 2-letniego horyzontu czasowego, który oddaje zróżnicowanie w zużyciu zasobów między pierwszym i kolejnymi latami terapii.

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

5.8 Koszty leków

5.8.1 Koszty jednostkowe

Założenia dotyczące finansowania leku Xeljanz we wskazaniu do leczenia aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 3. Jeśli chodzi o pozostałe leki refundowane w programie B.33., ich koszty jednostkowe oszacowano na podstawie dwóch źródeł: danych NFZ podawanych w komunikatach DGL dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 25/09/2023) – dla ADA i ETA, a także portalu platformazakupowa.pl, na którym odnaleziono dokumentację przetargową dotyczącą pozostałych leków. W poniższej tabeli zestawiono oszacowane koszty jednostkowe wszystkich ocenianych interwencji.

Tabela 10. Koszty jednostkowe ocenianych terapii.

Lek	Cena jednostkowa [zł/mg]	Źródło
adalimumab	4,1923 zł	Komunikat DGL 25/09/2023
etanercept	4,5614 zł	Komunikat DGL 25/09/2023
tocilizumab i.v.	3,6720 zł	platformazakupowa.pl
sekukinumab	10,2668 zł	platformazakupowa.pl

Koszty jednostkowe, wraz ze zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

5.8.2 Zużycie leków

Zgodnie z obowiązującymi zapisami programu B.33., wszystkie objęte nim leki należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją leku w tym programie Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR / ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii. Biorąc pod uwagę także fakt, iż większość z rozważanych leków dostępna jest w postaci umożliwiającej podanie jednorazowo stałej dawki, wydaje się, że w przypadku konieczności redukcji dawkowania, można to osiągnąć raczej poprzez odroczenie kolejnej dawki, niż przez podanie mniejszej jego ilości. Z drugiej strony, ponieważ przeprowadzone oszacowanie populacyjne prowadzi do uzyskania liczb chorych aktywnie leczonych w danym przedziale czasowym (miesięcznym), pacjenci, którzy znajdują się w fazie odroczonego leczenia, nie są ujęci w tym oszacowaniu. Zatem oszacowanie

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

zużycia leku może pomijać kwestie *adherence* i dlatego zostało oparte na dawkowaniu planowym. Takie podejście może również nieco zawyżać zużycie m.in. tofacytynibu, gdyż jest to codzienna terapia doustna i pominięcie dawki jest bardziej prawdopodobne, nie powinno to jednak mieć dużego znaczenia dla wyników analizy.

Zarówno w przypadku leczenia MIZS jak i mŁZS, schematy dawkowania terapii stosowanych w ramach programu lekowego (za wyjątkiem etanerceptu) zależne są od masy pacjenta. Na podstawie obliczeń przedstawionych w Rozdziale 5.6 określono udziały poszczególnych schematów dawkowania.

W poniższej tabeli zestawiono możliwe schematy dawkowania tofacytynibu oraz pozostałych leków stosowanych w terapii pacjentów z MIZS i mŁZS.

Tabela 11. Schematy podawania uwzględnionych leków.

Nazwa schematu	Nr schematu	Schemat	Dawkowanie	Udział schematu
Tofacytynib	1a	10-20 kg	2 razy 3,2 mg (3,2 ml roztw.) p.o./dzień	5,49%
	1b	20-40 kg	2 razy 4,0 mg (4,0 ml roztw.) p.o./dzień	25,99%
	1c	≥40 kg	2 razy 5,0 mg p.o./dzień	68,52%
Adalimumab	2a	10-30 kg	20 mg s.c. co 2 tygodnie	21,08%
	2b	≥30 kg	40 mg s.c. co 2 tygodnie	78,92%
Etanercept	3a	2QW	0,4 mg/kg m.c. s.c. 2 razy w tygodniu	50,00%
	3b	1QW	0,8 mg/kg m.c. s.c. 1 raz w tygodniu	50,00%
Tocilizumab	4a	<30 kg	10 mg/kg m.c. i.v. raz na 4 tygodnie	21,08%
	4b	≥30 kg	8 mg/kg m.c. i.v. raz na 4 tygodnie	78,92%
Sekukinumab	5a	<50 kg	75 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4. → 75 mg raz w miesiącu	47,64%
	5b	≥50 kg	150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4. → 150 mg raz w miesiącu	52,36%

Poniżej przedstawiono oszacowanie zużycia poszczególnych leków w rozpatrywanych schematach stosowania.

Tabela 12. Zużycie leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni).

Substancja czynna	Nr schematu	Liczba podań	Łączna dawka
Tofacytynib	1a	1 456 (104 tyg. x 7 dni x 2 podania)	4 659 mg
	1b		5 824 mg
	1c		7 280 mg

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nr schematu	Liczba podań	Łączna dawka
Adalimumab	2a	53	2 120 mg
	2b	53	10 600 mg
Etanercept	3a	105	10 600 mg
	3b	105	5 250 mg
Tocilizumab	4a	27	1 200 mg
	4b	27	2 250 mg
Sekukinumab	5a	27	6 707 mg
	5b	27	2 240mg

W kolejnej tabeli zawarto obliczenie kosztów lekowych w okresie 24 miesięcy. W obliczeniach dotyczących kosztów terapii tofacytynibem przyjęto, że dawki 1a i 1b będą realizowane wyłącznie z wykorzystaniem roztworu doustnego, natomiast w przypadku dawki 1c założono, że 50% dawek podano w postaci tabletek.

Tabela 13. Łączny koszt leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni, bez dyskontowania).

Nazwa schematu	Nr schematu	Łączna dawka	Koszt jednostkowy	Łączny koszt lekowy
Tofacytynib	1a	4 659 mg	Tabletka Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł
	1b	5 824 mg	Roztwór Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł
	1c	7 280 mg	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł	Bez RSS: █████ zł Z RSS: █████ zł
Adalimumab	2a	2 120 mg	4,1923 zł	4 443,84 zł
	2b	10 600 mg		8 887,67zł
Etanercept	3a	10 600 mg	4,5614 zł	15 851,64 zł
	3b	5 250 mg		15 851,64 zł
Tocilizumab	4a	1 200 mg	3,6720 zł	21 444,02 zł
	4b	2 250 mg		36 729,22 zł
Sekukinumab	5a	6 707 mg	10,2668 zł	20 790,21 zł
	5b	2 240mg		41 580,41 zł

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

5.9 Koszty podania/wydania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Hospitalizacja pacjenta w ramach programu lekowego może być rozliczona jako świadczenie 5.08.07.0000003 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” o wycenie 886,91 zł (NFZ 143/2023/DGL). Z kolei wizyty ambulatoryjne mogą być rozliczone w ramach dwóch świadczeń: 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” oraz 5.08.07.0000026 „przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Kolejna tabela przedstawia zestawienie wyceny wymienionych świadczeń.

Tabela 14. Świadczenia związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do NFZ 143/2023/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena*
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	886,91 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	177,38 zł
5.08.07.0000026	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48	532,15 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,64 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

W przypadku leków podawanych podskórnie po poinstruowaniu pacjenta o sposobie podawania leku pacjent może wykonywać tę czynność samodzielnie. Tofacytynib podawany jest doustnie, dlatego założono, że jego podanie nie wymaga wizyty w dedykowanym ośrodku, a wizyty pacjenta związane będą jedynie z kontrolą stanu pacjenta oraz wydaniem leku. Dla leków podawanych drogą podskórną (ADA, ETA, SEK), a także dla wnioskowanej interwencji założono, że zarówno podanie leku jak i jego wydanie będzie rozliczane w ramach świadczenia 5.08.07.0000026 naliczanego co 3 miesiące.

W ramach programu lekowego B.33 w leczeniu MIZS refundowany jest tocilizumab podawany w infuzji dożylniej. Na podstawie badania *Stajszczyk 2020* dotyczącego leczenia chorób zapalnych stawów w Polsce określono, że podanie tocilizumabu u 27% pacjentów wykonano w ramach hospitalizacji, natomiast u 73% w ramach porady ambulatoryjnej. Wykorzystując podane odsetki oraz wyceny poszczególnych świadczeń obliczono koszt podania tocilizumabu równy 370,45 zł. Koszt ten uwzględniono przy każdym

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

podaniu leku. Tabela 15 przedstawia łączne koszty w okresie 24 miesięcy związane z podaniem leków ponoszone przez płatnika.

Tabela 15. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia w okresie 24 miesięcy.

Interwencja	Liczba wykonanych świadczeń	Koszt podania leków
Tocilizumab	27	10 002,03 zł
Pozostałe leki, w tym TOF	9	4 789,32 zł

5.10 Koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ (NFZ 143/2023/DGL), w przypadku kwalifikacji do programu leczenia w ramach programu B.33 można rozliczyć świadczenie w rodzaju „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”.

Tabela 16. Wycena kosztu kwalifikacji do programu lekowego B.33 (zał. 1 do NFZ 143/2023/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena*
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338	554,32 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,64 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

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

Wszystkie porównywane w ramach niniejszej analizy interwencje finansowane są w ramach programu lekowego. W związku z powyższym założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby zawarto w ryczałcie diagnostycznym w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” (zał. 2 do NFZ 143/2023/DGL).

Szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia MIZS i młZS (zał.2 do NFZ 143/2023 DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena*
5.08.08.0000045	Diagnostyka w programie leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów	778,75	1 277,15 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,64 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych przyjęto, że ryczałt roczny podczas leczenia MIZS i mŁZS jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentów w programie, co wynika z faktu, że leczenie w programie nie jest z góry limitowane i może przekraczać okres 1 roku. W przeliczeniu na tydzień koszt ten wynosi 24,56 zł na leczonego pacjenta. Omawiane założenia są wspólne dla wszystkich schematów leczenia porównywanych w modelu.

5.11 Koszty leczenia towarzyszącego

W ramach przeprowadzonego badania ankietowego (*BIA Xeljanz 2023*) eksperci udzielili odpowiedzi dotyczącej leczenia towarzyszącego w leczeniu MIZS. Jako terapie stosowane w leczeniu choroby wskazali metotreksat, sulfasalazynę, chlorochinę oraz cyklosporynę A. Koszt substancji czynnych obliczono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 września 2023 roku (*MZ 30/08/2023*). Z powodu opublikowania listy leków refundowanych u osób poniżej 18 roku życia, koszty związane z refundacją wymienionych substancji czynnych obliczono na podstawie cen hurtowych brutto. W związku z różnicami cen jednostkowych między poszczególnymi opakowaniami leków, koszty substancji czynnych obliczono jako średnie ważone liczbą zrefundowanych opakowań w miesiącach styczeń-czerwiec 2023 roku (*DGL 01/09/2023*). Na podstawie odpowiedzi udzielonych w badaniu ankietowym obliczono odsetki pacjentów, u których stosowane są poszczególne terapie, jako średnie ważone liczbą chorych na MIZS leczonych przez danego eksperta.

Oszacowane jednostkowe ceny substancji czynnych stosowanych w trakcie leczenia towarzyszącego wraz z odsetkami pacjentów, u których dane leczenie jest stosowane przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Cena za mg substancji czynnych stosowanych w trakcie leczenia towarzyszącego (*MZ 30/08/2023, DGL 01/09/2023*).

Substancja czynna	Cena za mg (wg CHB)	Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie
Metotreksat	2,3748 zł	■
Sulfasalazyna	0,0012 zł	■
Chlorochina	0,0026 zł	■
Cyklosporyna A	0,0544 zł	■

Tabela 19 przedstawia schematy dawkowania substancji czynnych stosowanych w leczeniu towarzyszącym.

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 19. Schematy dawkowania substancji czynnych stosowanych w trakcie leczenia towarzyszącego.

Substancja czynna	Schemat dawkowania	Źródło
Metotreksat	12,5 mg/m ² p.c.	ChPL Metex
Sulfasalazyna	25,0 mg/kg m.c.	ChPL Sulfasalazin EN Krka
Chlorochina	250,0 mg	ChPL Arechin
Cyklosporyna A	3,0 mg/kg m.c.	ChPL Equoral

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że koszty leczenia towarzyszącego ponoszone przez płatnika w 1-tygodniowym cyklu wynoszą █████ zł. W analizie założono, że zastosowane leczenie towarzyszące będzie jednakowe niezależnie od porównywanej interwencji.

5.12 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

Tabela 20. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).

Kod świadczenia	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość punktowa hospitalizacja	Wycena
5.51.01.0008103	H87C Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	7 162	1 496,85	2 574,58 zł
5.51.01.0008104	H87D Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	40 541	4 154,52	7 145,77 zł
Średnia ważona		47 703	3 760,62	6 459,47 zł

Zgodnie z portalem Statystyki NFZ, w 2022 roku rozliczono 7 162 hospitalizacji typu H87C oraz 40 541 świadczeń H87D, we wszystkich wskazaniach. Wykorzystując te dane oraz powyższe wyceny obu grup JGP, obliczono ważony koszt hospitalizacji, w ramach której możliwe jest rozliczenie kosztów leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych w przebiegu leczenia MIZS. Wyniósł on **6 459,47 zł** i wartość tę wykorzystano w dalszych obliczeniach. Szczegóły obliczeń znajdują się w poniższej tabeli.

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 21. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przebiegu ocenianych terapii.

Nazwa schematu	liczba SAE na 100 pacjentów-lat	Źródło danych	Częstość SAE/pacj./tydz.	Koszt SAE/pacj./tydz.
Tofacytynib	4,00	<i>Ruperto 2021</i>	0,0007692	4,97 zł
Adalimumab	10,90	<i>Vargas 2015</i>	0,0020962	13,54 zł
Etanercept	6,10	<i>Foeldvari 2019</i>	0,0011731	7,58 zł
Sekukinumab	8,20	<i>Bruner 2022</i>	0,0015769	10,19 zł
Tocilizumab	5,33	<i>de Benedetti 2012</i>	0,0010256	6,63 zł

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

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

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono poniżej (Tabela 22).

Tabela 23. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe terapii Xeljanz	Tabletki	
	Bez RSS: [REDACTED] zł	Dane od Wnioskodawcy
	Z RSS: [REDACTED] zł	
	Roztwór	
Bez RSS: [REDACTED] zł		
	Z RSS: [REDACTED] zł	
Koszty jednostkowe komparatorów	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 10)	dane NFZ (DGL 25/09/2023) oraz wyniki przetargów odnalezionych na portalu platformazakupowa.pl
Koszty podania leków	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 15)	zał. 1 do Zarządzenia prezesa NFZ (NFZ 143/2023/DGL)
Koszt kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym	554,32 zł	zał. 1 do Zarządzenia prezesa NFZ (NFZ 143/2023/DGL)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	1 277,15 zł/rok	zał. 2 do Zarządzenia prezesa NFZ (NFZ 143/2023/DGL)
Koszty leczenia towarzyszącego	■ zł/tydz.	Oszacowanie własne
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne (Tabela 21)	W oparciu o miesięczne częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz kosztu hospitalizacji H87C i H87D (statystyki.nfz.gov.pl)
Metodyka		
Komparatory	Terapie refundowane obecnie w ramach programu leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów	APD Xeljanz 2023
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika i perspektywa wspólna płatnika i pacjenta	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	2 lata	AOTMiT 2016
Dyskontowanie	5% w drugim roku horyzontu analizy	AOTMiT 2016

6.2 Analiza wrażliwości

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

Scenariusze analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
I	Ceny hurtowe leków obliczone zgodnie z nową ustawą refundacyjną	Marża hurtowa: 5%	Marża hurtowa: 6%, nie niższa niż 50 gr	Na podstawie <i>Ustawa 2023</i>
II	Stopa dyskontowania kosztów równa 0%	Koszty: 5%	Koszty: 0%	Na podstawie wytycznych AOTMiT 2016
III	Nieuwzględnienie kosztów towarzyszących i kosztów zdarzeń niepożądanych	Uwzględnione	Pominięte	Założenie własne (testowanie wpływu braku zastosowania terapii towarzyszących oraz braku wystąpienia zdarzeń niepożądanych na wyniki)

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
IV	Waga i wzrost pacjentów na podstawie danych GUS	Dane z siatek centylo- wych z badań organizacji WHO, OLA i OLAF	Dane GUS za 2019 rok	Alternatywna metoda oszacowa- nia wzrostu i wagi pacjentów na podstawie danych dla polskiej po- pulacji
V	Obniżenie cen jednostkowych komparatorów o 10%	Koszty: 5%	Koszty: 0%	Założenie własne (testowanie wpływu obniżenia ceny kompara- torów na wyniki)

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

7 Walidacja modelu

7.1.1 Walidacja wewnętrzna

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

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

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

7.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia tofacytynibem w leczeniu pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W wyniku przeglądu nie odnaleziono badań ekonomicznych spełniających kryteria włączenia – szczegółowy opis znajduje się w Rozdziale 4.

7.1.3 Walidacja zewnętrzna

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

8 Wyniki analizy podstawowej

8.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

8.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla porównania tofacytynibu (Xeljanz) i komparatorów: adalimumab, etanercept, sekukinumab i tocilizumab, przedstawiono w poniższej tabeli. Jako horyzont czasowy terapii przyjęto 24 miesiące, przyjmując obowiązującą stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.

Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	tofacytynib	adalimumab	etanercept	sekukinumab	tocilizumab
kwalifikacja	██████	554 zł	554 zł	554 zł	554 zł
podanie	██████	4 664 zł	4 664 zł	4 664 zł	9 756 zł
lek	██████	7 758 zł	15 471 zł	31 005 zł	32 682 zł
diagnostyka i monitorowanie	██████	2 492 zł	2 492 zł	2 492 zł	2 492 zł
koszty towarzyszące	██████	3 415 zł	3 415 zł	3 415 zł	3 415 zł
działania niepożądane	██████	1 374 zł	769 zł	1 034 zł	672 zł
łącznie	██████	20 258 zł	27 366 zł	43 164 zł	49 572 zł
Inkrementalne koszty	-	██████	██████	██████	██████

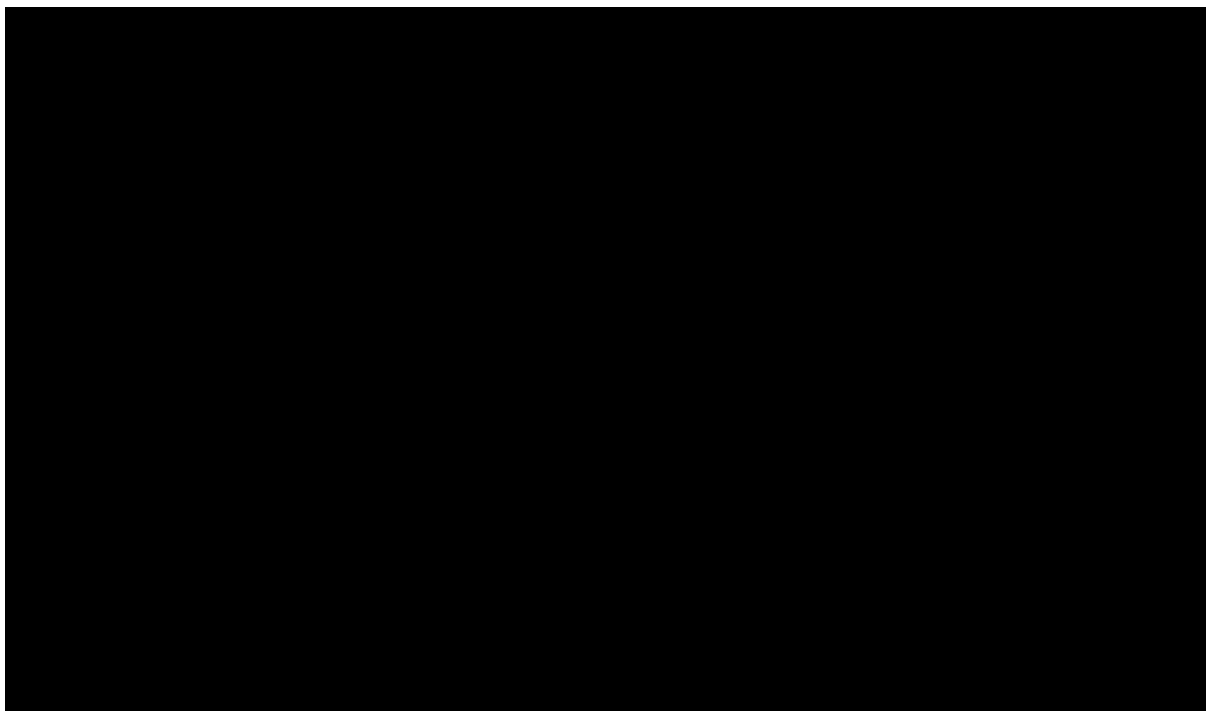
Średni dwuletni koszt leczenia tofacytynibem pacjentów z MIZS i mŁZS w wieku od 2 do 18 lat, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca oszacowano na ██████. zł. Koszt terapii produktem leczniczym Xeljanz jest ██████ od porównywanych komparatorów o ██████ zł w porównaniu z adalimumabem, ██████ zł w porównaniu z etanerceptem, ██████ zł w porównaniu z sekukinumabem oraz ██████ zł w porównaniu z tocilizumabem.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Na poniższym wykresie przedstawiono procentowo różnicę kosztów TOF w porównaniu z poszczególnymi komparatorami.

Wykres 3. Różnice kosztów porównywanych terapii; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.



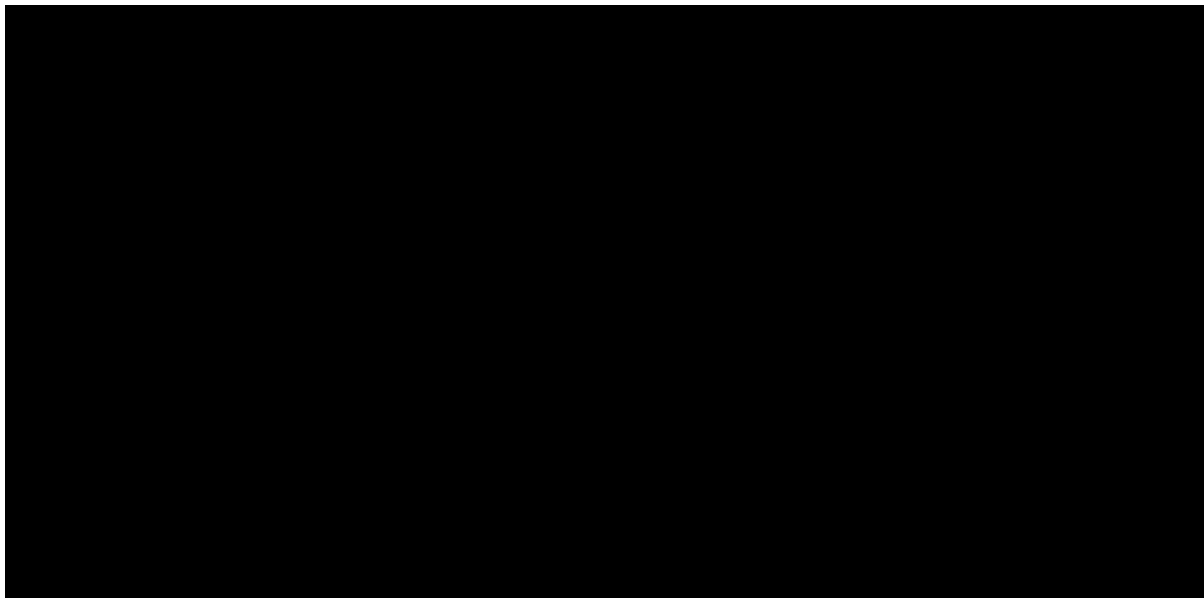
Zakres zmian kosztu leczenia jednego pacjenta z aktywną postacią MIZS i mŁZS po zastąpieniu obecnie refundowanych terapii tofacytynibem wynosi od [] do [].

Poniżej zaprezentowano odrębnie poszczególne kategorie kosztowe dla ocenianych interwencji.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 4. Koszty składowe porównywanych terapii; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.



Główną składową generującą różnicę wydatków ponoszonych na ponoszone terapie stanowią koszty lekowe. W wariantcie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka koszt leku Xeljanz wynosi [czarna klatka]. Koszty kwalifikacji do terapii oraz diagnostyki i monitorowania są jednakowe dla wszystkich porównywanych interwencji, przez co nie wpływają na inkrementalne wyniki. Różnicę kosztów podania leków w stosunku do terapii tofacytynibem uzyskano w porównaniu z tocilizumabem. Wynika to z faktu, że jako jedyny spośród porównywanych leków podawanych jest dożylnie.

8.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla porównania tofacytynibu (Xeljanz) i przyjętych komparatorów, przedstawiono w poniższej tabeli. Jako horyzont czasowy terapii przyjęto 24 miesiące, przyjmując obowiązującą stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.

Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	tofacytynib	adalimumab	etanercept	sekukinumab	tocilizumab
kwalifikacja	[czarna klatka]	554 zł	554 zł	554 zł	554 zł
podanie	[czarna klatka]	4 664 zł	4 664 zł	4 664 zł	9 756 zł
lek	[czarna klatka]	7 758 zł	15 471 zł	31 005 zł	32 682 zł

Xeljanz (tofacytynib)

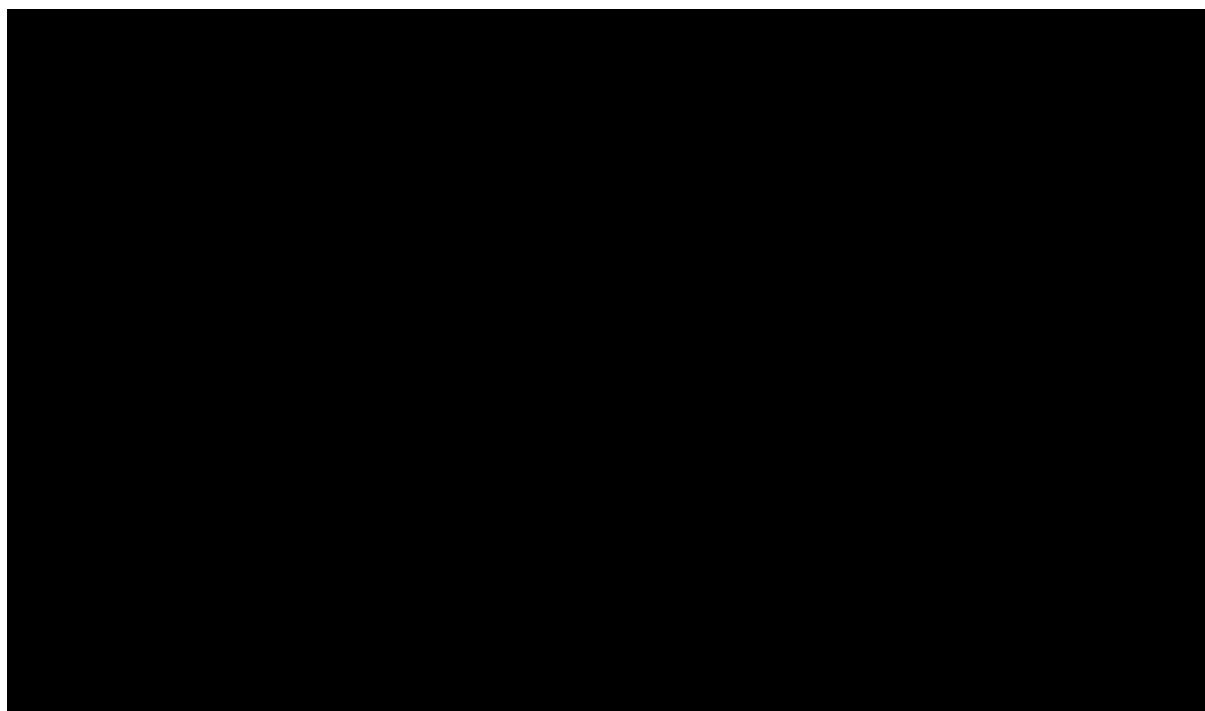
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Kategoria kosztu	tofacytynib	adalimumab	etanercept	sekukinumab	tocilizumab
diagnostyka i monitorowanie	██████	2 492 zł	2 492 zł	2 492 zł	2 492 zł
koszty towarzyszące	██████	3 415 zł	3 415 zł	3 415 zł	3 415 zł
działania niepożądane	██████	1 374 zł	769 zł	1 034 zł	672 zł
łącznie	██████	20 258 zł	27 366 zł	43 164 zł	49 572 zł
Inkrementalne koszty	-	██████	██████	██████	██████

Całkowity koszt terapii tofacytynibem w leczeniu pacjentów z aktywną postacią MIZS oraz mŁZS w wariacie nieuwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka wynosi ██████ zł. W porównaniu z komparatorami koszt terapii TOF ██████ zł w porównaniu z adalimumabem, ██████ zł w porównaniu z etanerceptem, ██████ zł w porównaniu z sekukinumabem oraz ██████ zł w porównaniu z tocilizumabem.

Na poniższym wykresie przedstawiono procentowo różnicę kosztów inkrementalnych terapii MIZS i mŁZS w horyzoncie dwuletnim.

Wykres 5. Różnice kosztów porównywanych terapii; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

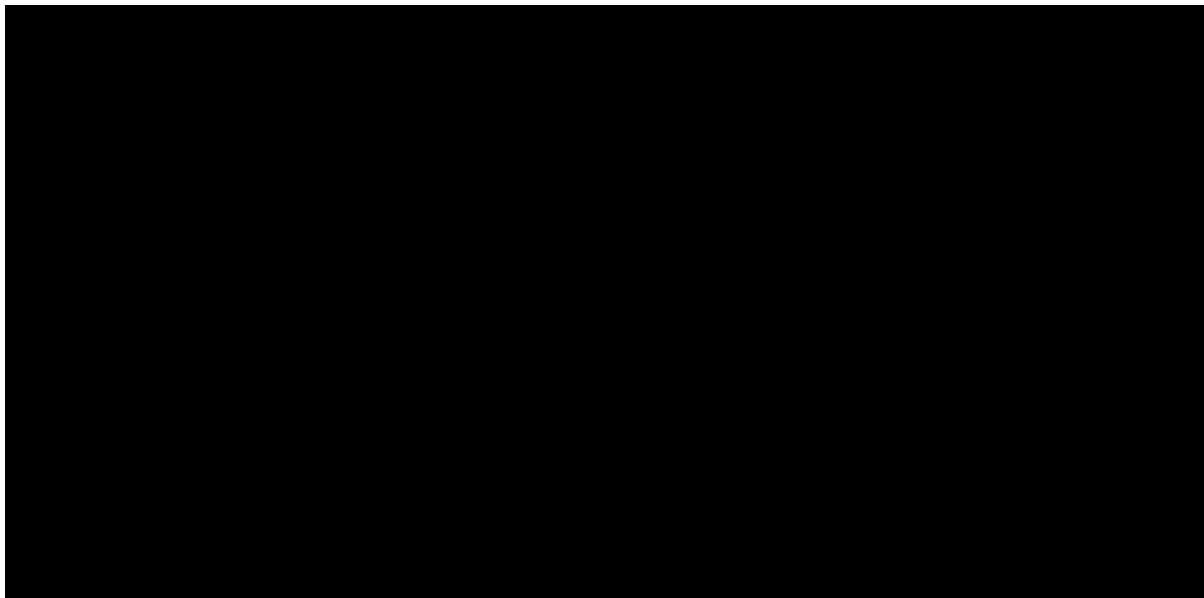


Terapia tofacytynibem w porównaniu z komparatorami w wariacie nieuwzględniającym RSS jest droższa w przedziale od ██████% do ██████%. Następnym wykresie przedstawiono obrazowo poszczególne składowe koszty porównywanych terapii.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 6. Koszty składowe porównywanych terapii; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.



Analogicznie do wariantu uwzględniającego proponowany instrument dzielenia ryzyka główną składową kosztów terapii TOF stanowi koszt związany z refundacją produktu leczniczego Xeljanz. Koszt ten wynosi [REDACTED] zł. Pozostałe koszty nie uległy zmianie.

8.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu Xeljanz 5 mg oraz Xeljanz 240 ml tak, aby koszt terapii tofacytynibem był równy kosztowi terapii odpowiednim komparatorem (inkrementalny koszt między porównywanymi technologiami wynoszący 0 zł).

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 27. Wyniki analizy progowej ceny netto produktu Xeljanz, analiza podstawowa.

Komparator	Cena netto	Cena brutto
Xeljanz opak. 56 tab. a 5 mg		
Adalimumab	██████	██████
Etanercept	██████	██████
Sekukinumab	██████	██████
Tocilizumab	██████	██████
Xeljanz opak. 240 ml a 1 mg/ 1 ml		
Adalimumab	██████	██████
Etanercept	██████	██████
Sekukinumab	██████	██████
Tocilizumab	██████	██████

Najniższe progowe ceny netto dla obu prezentacji leku uzyskano w porównaniu z adalimumabem, tj. ██████ zł dla produktu Xeljanz 56 tab. a 5 mg oraz ██████ zł dla produktu Xeljanz 240 ml a 1 mg/1 ml.

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

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

Punkt Rozporządzenia (§5. ust. 6.)	Obliczenia	Komentarz																				
1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	██████ zł	Patrz: Tabela 25																				
2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	<p>Oszacowanie liczby lat życia skorygowanych o jakość:</p> <ul style="list-style-type: none"> • horyzont czasowy dla kosztów i efektów: 2 lata; • przeżycie 1 pacjenta (zdyskontowane – 3,5% w 2 roku): 1,98 roku; • użyteczność: 0,648; <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>QALY</th> <th>Koszty</th> <th>współczynnik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADA</td> <td>1,286 QALY</td> <td>20 257,86 zł</td> <td>15 753</td> </tr> <tr> <td>ETA</td> <td>1,286 QALY</td> <td>49 571,93 zł</td> <td>38 549</td> </tr> <tr> <td>SEK</td> <td>1,286 QALY</td> <td>27 365,57 zł</td> <td>21 281</td> </tr> <tr> <td>TOC</td> <td>1,286 QALY</td> <td>43 164,31 zł</td> <td>33 567</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • terapia z najkorzystniejszym współczynnikiem koszty/efekty: adalimumab. 		QALY	Koszty	współczynnik	ADA	1,286 QALY	20 257,86 zł	15 753	ETA	1,286 QALY	49 571,93 zł	38 549	SEK	1,286 QALY	27 365,57 zł	21 281	TOC	1,286 QALY	43 164,31 zł	33 567	<p>Użyteczność dla pacjentów z MIZS (wyjściowe charakterystyki zgodne z badaniem rejestracyjnym TOF – <i>Ruperto 2021</i>; odsetek mężczyzn = 25%, średni wiek = 13 lat) oszacowano zgodnie z algorytmem kwadratowym NICE (<i>Tarkiainen 2022</i>) dla MIZS: „Utility = 0,82 – 0,11 * HAQ – 0,07 * HAQ²”</p>
	QALY	Koszty	współczynnik																			
ADA	1,286 QALY	20 257,86 zł	15 753																			
ETA	1,286 QALY	49 571,93 zł	38 549																			
SEK	1,286 QALY	27 365,57 zł	21 281																			
TOC	1,286 QALY	43 164,31 zł	33 567																			
3) kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy	Urzędowa cena zbytu TOF wynosi:	Obliczono na podstawie ceny progowej brutto,																				

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Punkt Rozporządzenia (§5. ust. 6.)	Obliczenia	Komentarz
której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Xeljanz 56 tab. a 5 mg: █████ zł • Xeljanz 240 ml a 1 mg/ 1 ml: █████ zł 	odejmując marżę hurtową w wysokości 5%.

Oszacowana cena netto leku Xeljanz tab. 5 mg wynosi █████ zł oraz prezentacji Xeljanz 240 ml – █████ zł i ich wartość █████ w wariantcie z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

9 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 5 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartość jednego z parametrów modelu, celem sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy. Szczegółowy opis wariantów przedstawiono w Rozdziale 6.2.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

9.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) ze zdefiniowanymi komparatorami, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, wraz z obliczonymi cenami progowymi dla obu prezentacji leku Xeljanz

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

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów	Progowa CZN TOF tab.	Progowa CHB TOF tab.	Progowa CZN TOF roztw.	Progowa CHB TOF roztw.
		tofacytynib	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator						
Adalimumab	0			20 258 zł		I				
	I			20 901 zł						
	II			20 757 zł						
	III			15 469 zł						
	IV			20 631 zł						
	V			19 482 zł						
Etanercept	0			27 366 zł		I				
	I			28 446 zł						
	II			28 038 zł						
	III			23 181 zł						
	IV			29 613 zł						
	V			25 818 zł						
Sekukinumab	0			43 164 zł		I				

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

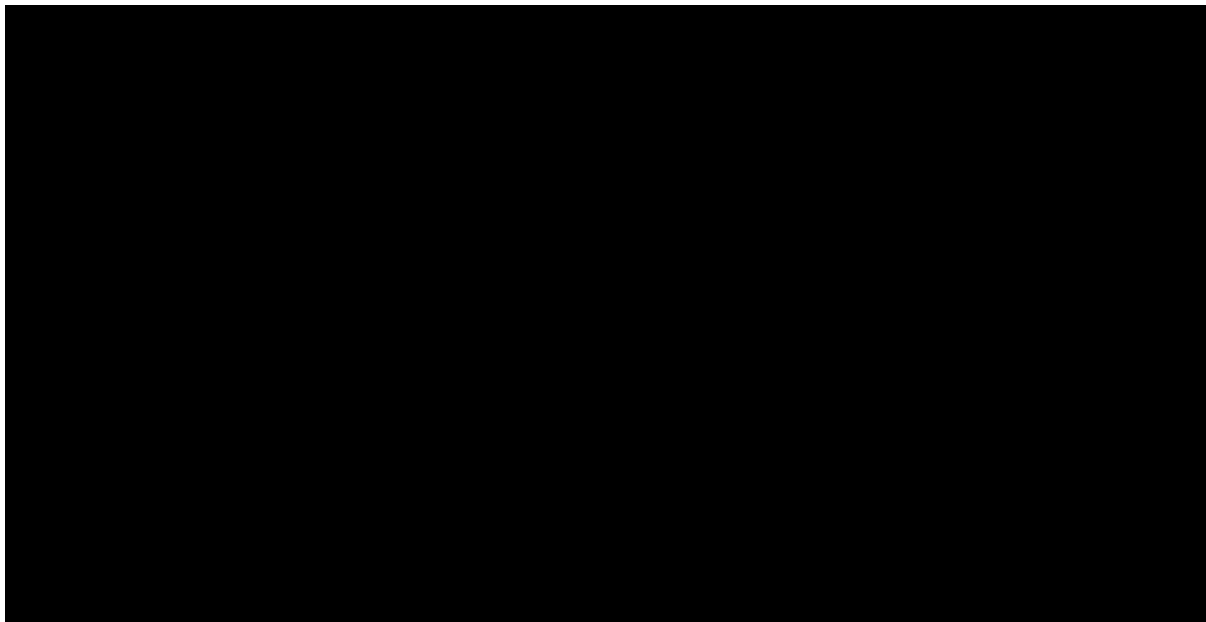
Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów	Progowa CZN TOF tab.	Progowa CHB TOF tab.	Progowa CZN TOF roztw.	Progowa CHB TOF roztw.
		tofacytynib	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator						
Tocilizumab	I	██████	██████	43 476 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	II	██████	██████	44 133 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	III	██████	██████	38 716 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	IV	██████	██████	43 537 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	V	██████	██████	40 064 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	0	██████	██████	49 572 zł	██████	I	██████	██████	██████	██████
	I	██████	██████	52 847 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	II	██████	██████	50 806 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	III	██████	██████	45 484 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	IV	██████	██████	53 909 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
V	██████	██████	46 304 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

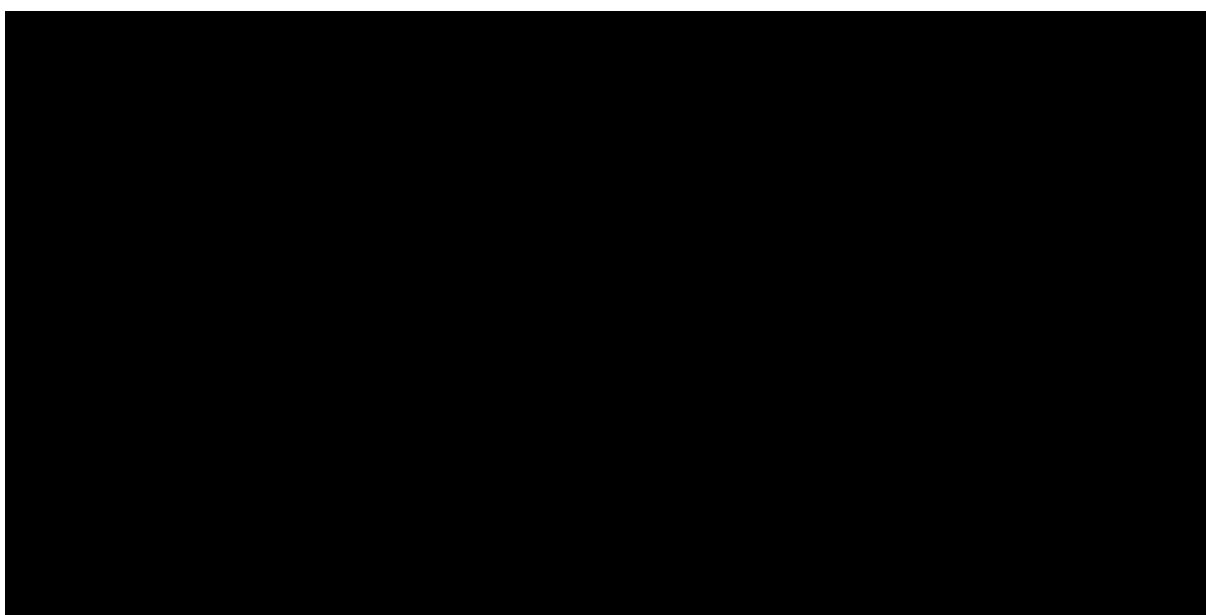
Wysokość kosztów inkrementalnych zobrazowano graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 7. Koszty inkrementalne – wariant z uwzględnieniem RSS.



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

Wykres 8. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – z uwzględnieniem RSS.



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Zakres zmian kosztów inkrementalnych różni się dla poszczególnych komparatorów. Największą rozpiętość zmian wyników w analizie wrażliwości odnotowano w przypadku porównania z tocilizumabem (od [REDACTED]), a najniższą w porównaniu z adalimumabem, w przedziale od [REDACTED].

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

9.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) ze zdefiniowanymi komparatorami, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, wraz z obliczonymi cenami progowymi dla obu prezentacji leku Xeljanz.

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

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów	Progowa CZN TOF tab.	Progowa CHB TOF tab.	Progowa CZN TOF roztw.	Progowa CHB TOF roztw.
		tofacytynib	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator						
Adalimumab	0			20 258 zł		I				
	I			20 901 zł						
	II			20 757 zł						
	III			15 469 zł						
	IV			20 631 zł						
	V			19 482 zł						
Etanercept	0			27 366 zł		I				
	I			28 446 zł						
	II			28 038 zł						
	III			23 181 zł						
	IV			29 613 zł						
	V			25 818 zł						
Sekukinumab	0			43 164 zł		I				

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

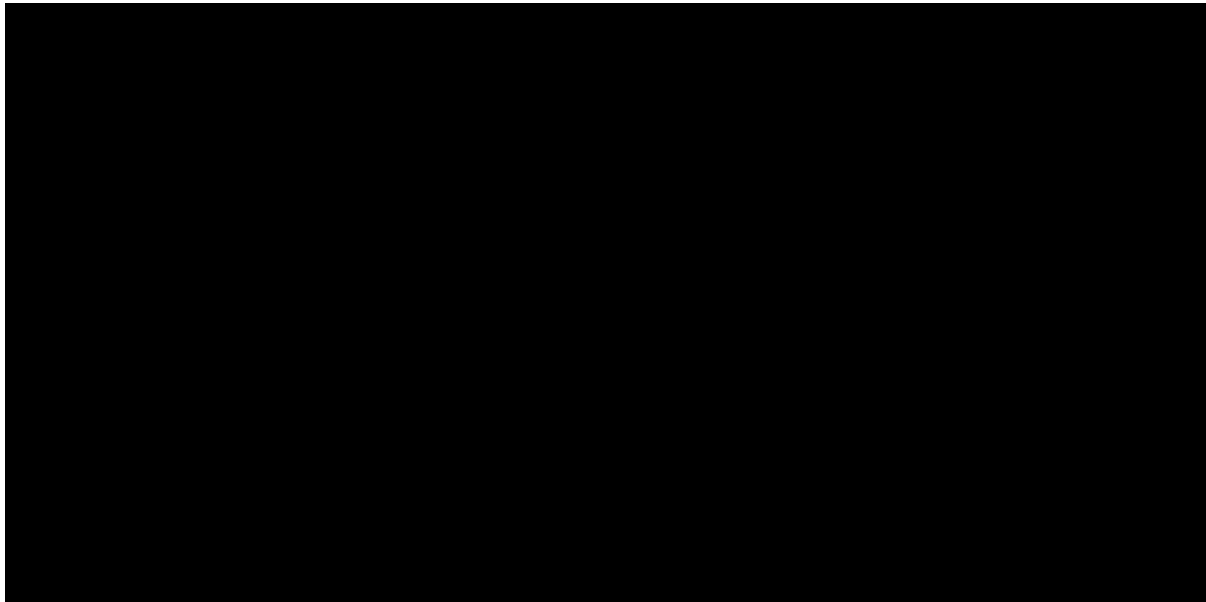
Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów	Progowa CZN TOF tab.	Progowa CHB TOF tab.	Progowa CZN TOF roztw.	Progowa CHB TOF roztw.
		tofacytynib	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator						
Tocilizumab	I	██████	██████	43 476 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████
	II	██████	██████	44 133 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████
	III	██████	██████	38 716 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████
	IV	██████	██████	43 537 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████
	V	██████	██████	40 064 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████
	0	██████	██████	49 572 zł	██████	I	██████	██████	██████	██████
	I	██████	██████	52 847 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████
	II	██████	██████	50 806 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████
	III	██████	██████	45 484 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████
	IV	██████	██████	53 909 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████
V	██████	██████	46 304 zł	██████	██	██████	██████	██████	██████	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

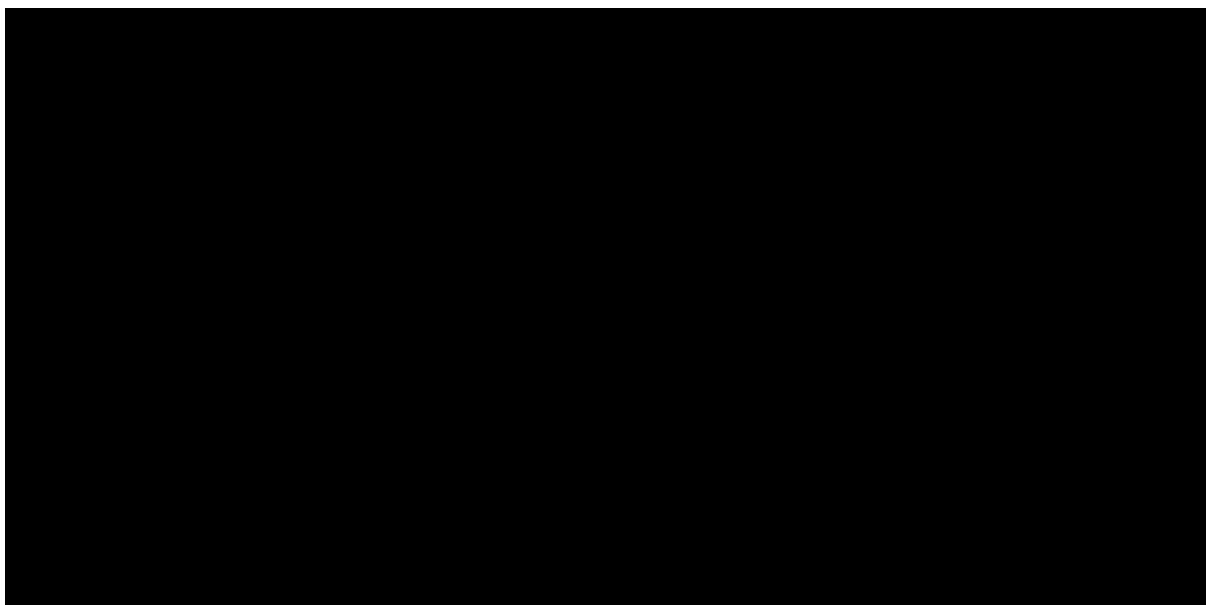
Wysokość kosztów inkrementalnych zobrazowano graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 9. Koszty inkrementalne – wariant bez uwzględnienia RSS.



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

Wykres 10. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – bez uwzględnienia RSS.



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

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

10 Ograniczenia analizy

Oszacowanie wagi oraz wzrostu pacjentów w populacji docelowej

Terapie stosowane w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów mogą być stosowane zgodnie z różnymi schematami dawkowania zależnymi od wagi pacjenta, jego wzrostu lub powierzchni ciała. W populacji pacjentów w wieku od 2 do 18 lat parametry te ulegają dynamicznej zmianie, ponieważ jest to okres, w którym następuje ciągły rozwój ciała. Jako że zużycie substancji czynnych bezpośrednio zależy od charakterystyki pacjentów, oszacowanie powyższych parametrów było kluczowe dla przeprowadzonej analizy, jednocześnie cechując się największą niepewnością. W wykonanej analizie minimalizacji kosztów dane dotyczące charakterystyki populacji docelowej oparto o badanie rejestracyjne dla wnioskowanej interwencji RCT III fazy z randomizacją *Ruperto 2021*, z którego zaczerpnięto informacje dotyczące odsetka chłopców wśród leczonych pacjentów, natomiast dane o wzroście i wadze pacjentów w rozbiciu na pacjentów w wieku od 2 do 18 lat pochodziły z siatek centylogowych wykonanych przez światową organizację zdrowia WHO oraz badań *OLA* i *OLAF* dla polskich pacjentów. Dodatkowo na podstawie Map Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 określono odsetki pacjentów w danej grupie wiekowej leczonych w ramach dedykowanego programu lekowego B.33. Jako że większość wykorzystanych danych dotyczy populacji polskich pacjentów przeprowadzone obliczenia wydają się prawidłowo odwzorowywać aktualną charakterystykę pacjentów chorych na MIZS i mŁZS.

Różnice w kryteriach kwalifikacji między TOF a ETA i SEK

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego produkt leczniczy Xeljanz we wskazaniu leczenia aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów będzie stosowany u pacjentów od 2. roku życia. Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” do terapii etanerceptem we

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

wskazaniu leczenia MIZS włączani są pacjenci od 4. roku życia, natomiast do terapii sekukinumabem we wskazaniu leczenia mŁZS od 6. roku życia (MZ 30/08/2023). Zgodnie z badaniem rejestracyjnym *Ruperto 2021* włączonych było 22 pacjentów w wieku od 2 do 6 lat spośród 184 pacjentów leczonych z powodu MIZS, natomiast liczba pacjentów w przedziale wiekowym 2 do 6 lat wynosiła 0. Biorąc pod uwagę marginalną liczbę pacjentów leczonych w przedziale wiekowym od 2 do 6 lat zarówno z powodu MIZS jak i mŁZS należy uznać, że pominięcie wyszczególnienia powyższej grupy pacjentów nie wpłynie znacząco na wyniki analizy ekonomicznej.

Nieuwzględnienie możliwości redukcji oraz pominięcia dawek

W wykonanej analizie minimalizacji-kosztów przyjęto, że dawkowanie wszystkich uwzględnionych substancji czynnych będzie zgodne z planowanym dawkowaniem leków ujętym w poszczególnych kartach charakterystyki leków. W trakcie stosowania tofacytynibu oraz porównywanych komparatorów dawki leków mogą zostać pominięte lub zredukowane (w przypadku podania syropu), m.in. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Założenie to jest podejściem konserwatywnym pozwalającym na ujęcie maksymalnych wydatków ponoszonych z powodu leczenia MIZS oraz mŁZS, jednocześnie może zawyżać wydatki ponoszone przez płatnika na terapię produktem leczniczym Xeljanz.

Efektywne ceny komparatorów

Ceny komparatorów przyjęte w modelu ekonomicznym zaczerpnięto z najaktualniejszych źródeł, tzn. danych przetargowych dla sekukinumabu i tocilizumabu oraz raportu o kwocie refundacji wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r. dla adalimumabu i etanerceptu. W okresie od stycznia do czerwca 2023 r. zaobserwowano wzrost wydatków na adalimumab o 16% (3,6860 zł/mg w styczniu 2023 r. vs 4,1923 zł/mg w lipcu 2023 r.) oraz etanercept o 14% (3,8766 zł/mg w styczniu 2023 r. vs 4,5614 zł/mg w lipcu 2023 r.). W związku z powyższym należy oczekiwać, że w dalszym okresie czasu ceny obu substancji czynnych mogą wzrosnąć, jednakże na moment tworzenia raportu ceny dotyczące obu substancji stanowią najaktualniejsze źródło danych.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

11 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh.

Aktualnie produkt leczniczy Xeljanz jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych: „B.33 Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, „B.35 Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)”, „B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) oraz „B.36 Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (MZ 30/08/2023). Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Xeljanz o leczenie pacjentów z aktywną postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów.

Aktualnie w ramach programu lekowego B.33 pacjenci z MIZS mogą otrzymywać terapię adalimumabem i tocilizumabem od 2. roku życia, etanerceptem od 4. roku życia oraz anakinrą, natomiast chorzy na MIZS od lipca 2023 r. mogą być leczeni sekukinumabem od 6. roku życia. Kryteria kwalifikacji do leczenia anakinrą dotyczą pacjentów z MIZS o początku uogólnionym, z tego względu terapia ta nie stanowi odpowiedniego komparatora dla produktu leczniczego Xeljanz. W przypadku pozostałych terapii kryteria włączenia do leczenia są zgodne z wnioskowanymi kryteriami dla terapii tofacytynibem w ramach proponowanego projektu programu lekowego, z tego względu jako właściwe komparatory dla TOF uznano adalimumab, etanercept, sekukinumab oraz tocilizumab.

W związku z brakiem istotnych różnic w skuteczności klinicznej między tofacytynibem a zdefiniowanymi komparatorami (*AKL Xeljanz 2023*), analizę ekonomiczną wykonano w formie analizy minimalizacji kosztów. W ramach analizy uwzględniono najistotniejsze koszty ponoszone przez płatnika, m.in. koszty nabycia leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty podania leków, koszty leczenia towarzyszącego i leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie uwzględniono dawkowanie poszczególnych substancji czynnych zgodnie z kartami charakterystyki produktu leczniczego właściwymi dla danej substancji.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Głównym wynikiem analizy było porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją i komparatorami, z wyszczególnieniem kosztów substancji czynnych. W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xeljanz, wnioskowana interwencja jest terapią [REDACTED] od wszystkich porównywanych interwencji. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne, choć należy mieć na uwadze, iż ma ona ograniczony charakter ze względu na niewielką liczbę parametrów modelu, spośród których część ma wartość ściśle określoną wg taryfikatorów płatnika, w związku z czym nie jest obarczona niepewnością oszacowania.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania nie odnaleziono opracowań, spełniających przyjęte kryteria włączenia oraz których wyniki byłyby możliwe do porównania z wynikami niniejszej analizy.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

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

12 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że terapia tofacytynibem (produkt leczniczy Xeljanz) jest interwencją [REDACTED] od aktualnie stosowanych interwencji w programie lekowym. W wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka w postaci rabatu największa różnicę całkowitych kosztów leczenia w horyzoncie 24. miesięcy uzyskano w porównaniu z adalimumabem (różnica [REDACTED]).

W przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS, koszt leczenia produktem Xeljanz [REDACTED] od wszystkich uwzględnionych terapii. Należy jednak podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

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

Objęcie refundacją tofacytynibu pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach leczenia pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów. Ponad to w przypadku wydania pozytywnej opinii o rozszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Xeljanz będzie on stanowił jedyną terapię refundowaną w ramach programu lekowego B.33 umożliwiającą leczenie pacjentów z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 6 lat. Stanowi to bezpośrednią odpowiedź na apele pacjentów i środowiska lekarskiego o łatwiejszy dostęp do leczenia o odmiennym mechanizmie działania, niż terapie obecnie dostępne. Poszerzenie programu lekowego o kolejny lek w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentów z MIZS i mŁZS, a to w dużej mierze może przyczynić się m.in. do poprawy jakości ich życia poprzez poprawę funkcjonowania w życiu prywatnym i zawodowym. Dodatkowo tofacytynib podawany jest doustnie, co wyklucza konieczność podawania najmłodszym pacjentom leków w podaniu podskórnym lub dożylnym.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

13.2 Dane z przetargów na dostawy leków z 2023 r.

Tabela 31. Dane z przetargów na dostawy leków z 2023 r. dla ADA, ETA, SEK i TOC (*platformazakupowa.pl*).

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot oferty.	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę (1 op.)	Cena brutto / mg
ADA	ZP 29/23 Dostawa leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego- 154 pakiety	https://platformazakupowa.pl/transakcja/785518	24.07.2023	Lek SA	380	2 amp./wstrz. a 40 mg	142 737 zł	375,62 zł	4,70 zł
ADA	PN 44/2023 Dostawa wyrobów leczniczych (programy lekowe) dla Szpitala Kolejowego w Pruszkowie.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/782397	21.07.2023	Bial-med	100	2 amp./wstrz. a 40 mg	40 257 zł	402,57 zł	5,03 zł
ADA	17/PN/ZP/D/2023 Dostawa produktów farmaceutycznych- programy lekowe	https://platformazakupowa.pl/transakcja/740914	14.04.2023	Lek SA	100	2 amp./wstrz. a 40 mg	48 600 zł	486,00 zł	6,08 zł
ETA	ZP 29/23 Dostawa leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego- 154 pakiety	https://platformazakupowa.pl/transakcja/785518	24.07.2023	Asclepios	50	4 fiol a 10 mg	25 769 zł	515,39 zł	12,88 zł
ETA	NZZ/34/P/23 Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych i wyrobów medycznych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/781066	26.07.2023	Lek SA	1 970	4 wstrz. a 50 mg	2 085 048 zł	1 058,40 zł	5,29 zł
ETA	Z/28/PN/23 Dostawy radiofarmaceutyków- znak sprawy: Z/28/PN/23	https://platformazakupowa.pl/transakcja/750103	21.04.2023	Lek SA	375	4 wstrz. a 50 mg	396 900 zł	1 058,40 zł	5,29 zł
SEK	ZP.382.4.2023 Dostawa różnych produktów farmaceutycznych dla potrzeb Uzdrowiska Goczałkowice-Zdrój Sp. z o.o. z siedzibą w Goczałkowicach-Zdroju	https://platformazakupowa.pl/transakcja/738504	24.03.2023	Urtica	21	roztw. do wstrzykiwania, 2 wstrz. 150 mg/ml	64 681 zł	3 080,04 zł	10,27 zł
SEK	Z/28/PN/23 Dostawy radiofarmaceutyków- znak sprawy: Z/28/PN/23	https://platformazakupowa.pl/transakcja/750103	21.04.2023	Urtica	35	roztw. do wstrzykiwania, 1 wstrz. 150 mg/ml	107 801 zł	3 080,04 zł	10,27 zł

Xeljanz (tofacytynin)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot oferty.	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę (1 op.)	Cena brutto / mg
SEK	NZZ/32/P/23 Dostawa produktów leczniczych- NZZ/32/P/23	https://platforma-zakupowa.pl/transakcja/762186	05.06.2023	Farmacol	1 990	roztw. do wstrzykiwania, 2 wstrz. 150 mg/ml	6 129 218 zł	3 080,01 zł	10,27 zł
TOC	DSUiZP/ 252/ MT/33/2022 DSUiZP/ 252/ MT/33/2022 Dostawę leków do programów lekowych wg opisu i ilości z części od nr 1 do 58 ,- sukcesywnie przez okres 12 m-cy.	https://platforma-zakupowa.pl/transakcja/689263	15.12.2022	Roche	1 050	roztw. do wstrzykiwania, 4 wstrz. 162 mg	2 163 354 zł	2 060,34 zł	3,18 zł
TOC	ZP.382.4.2023 Dostawa różnych produktów farmaceutycznych dla potrzeb Uzdrawiska Goczałkowice-Zdrój Sp. z o.o. z siedzibą w Goczałkowicach- Zdroju	https://platforma-zakupowa.pl/transakcja/738504	24.03.2023	Roche	16	roztw. do wstrzykiwania, 1 wstrz. 162 mg	8 241 zł	515,08 zł	3,18 zł
TOC	DFP.271.75.2023.DB (DFP.271.75.2023.DB) Dostawa produktów leczniczych.	https://platforma-zakupowa.pl/transakcja/784933	24.07.2023	Roche	1 500	roztw. do wstrzykiwania, 4 wstrz. 162 mg	3 090 510 zł	2 060,34 zł	3,18 zł
TOC	13-PN-22 13-PN-22 sukcesywne dostawy leków i produktów leczniczych do Pomorskiego Centrum Reumatologicznego im. dr Jadwigi Titz – Kosko w Sopocie Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością w podziale na 64 pakiety	https://platforma-zakupowa.pl/transakcja/712412	03.02.2023	Roche	40 000 + 1 700	konc. 1 mg + roztw. do wstrzykiwania, 4 wstrz. 162 mg	3 649 454 zł	87,52 zł	3,67 zł
TOC	SZP/1/2023 Dostawa leków biologicznych	https://platforma-zakupowa.pl/transakcja/711536	09.02.2023	Roche	1 000 + 1 300 + 25 + 3 200	fiol. a 80 mg + fiol. a 200 mg + fiol. a 400 mg + roztw. do wstrzykiwania, 4 wstrz. 162 mg	7 878 280 zł	1 425,93 zł	3,67 zł
TOC	DFP.271.25.2023.AB DFP.271.25.2023.AB- Dostawa produktów leczniczych oraz innych produktów	https://platforma-zakupowa.pl/transakcja/746351	27.04.2023	Roche	2 000	fiol. a 80 mg	587 520 zł	293,76 zł	3,67 zł

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Xeljanz.	15
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Xeljanz.	16
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) we wskazaniu do leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów.	16
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu MIZS – Pubmed.	18
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu MIZS – Cochrane Library.	19
Tabela 6. Koszty terapii MIZS i mŁZS (<i>IQWiG 2022</i>).	21
Tabela 7. Rozkład masy, wzrostu i BSA pacjentów w wieku 2-17 lat.	26
Tabela 8. Odsetki pacjentów w wieku 0-20 lat leczonych w ramach programu B.33 (<i>MPZ 2022</i>).	27
Tabela 9. Charakterystyka populacji docelowej.	28
Tabela 10. Koszty jednostkowe ocenianych terapii.	29
Tabela 11. Schematy podawania uwzględnionych leków.	30
Tabela 12. Zużycie leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni).	30
Tabela 13. Łączny koszt leków w horyzoncie 24 miesięcy (104 tygodni, bez dyskontowania).	31
Tabela 14. Świadczenia związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do NFZ 143/2023/DGL).	32
Tabela 15. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia w okresie 24 miesięcy.	33
Tabela 16. Wycena kosztu kwalifikacji do programu lekowego B.33 (zał. 1 do NFZ 143/2023/DGL).	33
Tabela 17. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia MIZS i mŁZS (zał.2 do NFZ 143/2023 DGL).	33
Tabela 18. Cena za mg substancji czynnych stosowanych w trakcie leczenia towarzyszącego (<i>MZ 30/08/2023, DGL 01/09/2023</i>).	34
Tabela 19. Schematy dawkowania substancji czynnych stosowanych w trakcie leczenia towarzyszącego.	35
Tabela 20. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).	35
Tabela 21. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przebiegu ocenianych terapii.	36
Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono poniżej (Tabela 22).	36
Tabela 23. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	36
Tabela 24. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	37
Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	39
Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	41
Tabela 27. Wyniki analizy progowej ceny netto produktu Xeljanz, analiza podstawowa.	44

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 28. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.	44
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	46
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.....	50
Tabela 31. Dane z przetargów na dostawy leków z 2023 r. dla ADA, ETA, SEK i TOC (<i>platformazakupowa.pl</i>).....	59

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Xeljanz.	20
Wykres 2. Rozkład wagi i wzrostu młodzieży w wieku od 2 do 17 lat.	27
Wykres 3. Różnice kosztów porównywanych terapii; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	40
Wykres 4. Koszty składowe porównywanych terapii; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	41
Wykres 5. Różnice kosztów porównywanych terapii; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	42
Wykres 6. Koszty składowe porównywanych terapii; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	43
Wykres 7. Koszty inkrementalne – wariant z uwzględnieniem RSS.	48
Wykres 8. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – z uwzględnieniem RSS.	48
Wykres 9. Koszty inkrementalne – wariant bez uwzględnienia RSS.	52
Wykres 10. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – bez uwzględnienia RSS.	52

Piśmiennictwo

- AOTMIT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AKL Xeljanz 2023** Analiza kliniczna: Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh. Aestimo, Kraków, 2023.
- APD Xeljanz 2022** Analiza problemu decyzyjnego: Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh. Aestimo, Kraków, 2023.
- AWMSG 2021** AWMSG. Tofacitinib (Xeljanz®). Indication: Treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (rheumatoid factor positive or negative polyarthritis and extended oligoarthritis), and juvenile psoriatic arthritis (PsA) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with DMARDs. Tofacitinib can be given in combination with methotrexate (MTX) or as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate. Date of issue: 30/07/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tofacitinib-xeljanz3/>
Data ostatniego dostępu: 05.09.2023 r.
- BIA Xeljanz 2023** Analiza wpływu na budżet płatnika: Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh. Aestimo, Kraków, 2023.
- Bruner 2022** Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Calvo Penades I, Kasapcopur O, Chasnyk VG, Hufnagel M, Žuber Z, Schulert G, Ozen S, Rakhimyanova A, Ramanan A, Scott C, Sozeri B, Zholobova E, Martin R, Zhu X, Whelan S, Pricop L, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):154-160. doi: 10.1136/ard-2022-222849. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35961761; PMCID: PMC9811076.
- ChPL Xeljanz 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Xeljanz. Aktualizacja opublikowana w dniu 12. czerwca 2023 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>
Data ostatniego dostępu: 05.09.2023 r.
- de Benedetti 2012** De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A; PRINTO; PRCSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802. Erratum in: *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):887. PMID: 23252525.
- DGL 01/09/2023** Raport refundacyjny z dnia 01.09.2023 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ
- Xeljanz (tofacytynib)** w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2023 r.

Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html>

Data ostatniego dostępu: 04.09.2023 r.

DGL 29/08/2023

Komunikat DGL z dnia 29.08.2023 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2023 r. opublikowany w związku z § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.

Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8455.html>

Data ostatniego dostępu: 29.08.2023 r.

HAS 2022

HAS, XELJANZ (tofacitinib) - Arthrite juvenile AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 03 juin 2022. Dostęp on-line: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3337944/fr/xeljanz-tofacitinib-arthrite-juvenile

Data ostatniego dostępu: 05.09.2023 r.

IQWiG 2022

IQWiG. [A21-121] Tofacitinib (jPsA und pJIA)- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung: 16.02.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-121.html>

Data ostatniego dostępu: 05.09.2023 r.

MPZ 2022

Mapa potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026

Dostęp on-line: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/>

Data ostatniego dostępu: 01.09.2023 r.

MZ 08/01/2021

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

MZ 30/08/2023

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

NCPE 2021

NCPE. Tofacitinib (Xeljanz®) for active polyarticular juvenile idiopathic arthritis. HTA ID: 21034. Rapid review completed: 18/08/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ncpe.ie/tofacitinib-xeljanz-for-active-polyarticular-juvenile-idiopathic-arthritis-hta-id-21034/>

Data ostatniego dostępu: 05.09.2023 r.

NFZ 143/2023/DGL

Zarządzenie nr 143/2023/DGL z dnia 02.10.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1432023dgl,7710.html>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Data ostatniego dostępu: 03.10.2023 r.

NICE 2021 NICE. Tofacitinib for treating juvenile idiopathic arthritis [ID2718]. In development [GID-TA735]. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta735>

Data ostatniego dostępu: 05.09.2023 r.

Ruperto 2021 Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmelting H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767764.

Stajszczyk 2020 Stajszczyk 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.

Ustawa 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.

Ustawa 2023 Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy Dz. U. z 2023 r. poz. 826 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw