



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Xeljanz (tofacytynib)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego
zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia
stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.12.2024

Data ukończenia: 24 maja 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska sp. z o.o.).

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe.

Wykaz wybranych skrótów

ABA	abatacept
ACR	American College of Rheumatology
ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bLMPCh	Biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug, bDMARD)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHAQ-DI	Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERA	zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA, z ang. enthesitis-related arthritis)
ETA	etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GOL	golimumab
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAQ-DI	kwestionariusz oceny niepełnosprawności (z ang. Health Assessment Questionnaire - Disability Index)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
INF	infliksymab
JAK	Kinaza janusowa (z ang. Janus Kinase)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
mŁZS	Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
nMIZS	nielicznostawowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SEK	sekukinumab
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (z ang. Tumor Necrosis Factor)
TOC	tocilizumab
TOF	tofacytynib
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
VAS	skala wzrokowo-analogowa (z ang. Visual Analogue Scale)

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
wMIZS	wielostawowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44

4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	68
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	69
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
11.	Kluczowe informacje i wnioski	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Źródła.....	81
14.	Załączniki.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.02.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2355.2023.11.RBO
PLR.4500.2356.2023.10.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xeljanz (tofacitinib), tabletki powlekane, 5 mg, 56, tabl., GTIN: 05907636977100;
 - Xeljanz (tofacitinib), roztwór doustny, 1 mg/ml, 250, ml, GTIN: 05415062388723;
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Xeljanz (tofacitinib), tabletki powlekane, 5 mg, 56, tabl., GTIN: 05907636977100:
 - Xeljanz (tofacitinib), roztwór doustny, 1 mg/ml, 250, ml, GTIN: 05415062388723:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

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

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.02.2024 r., znak PLR.4500.2355.2023.11.RBO, PLR.4500.2356.2023.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 28.02.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 , z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Xeljanz (tofacitinib), tabletki powlekane, 5 mg, 56, tabl., GTIN: 05907636977100,
- Xeljanz (tofacitinib), roztwór doustny, 1 mg/ml, 250, ml, GTIN: 05415062388723.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.03.2024 r., znak OT.423.1.12.2024.2.DPM Uzupelnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.04.2024 r. pismem znak 044/05/04/2024/PPM/H&V z dnia 05.04.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xeljanz stosowanego 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, ██████████, ██████████, Kraków 2023
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Xeljanz stosowanego 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, ██████████, ██████████, Kraków 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku Xeljanz stosowanego 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, ██████████, ██████████, Kraków 2023
- Analiza wpływu na budżet dla leku Xeljanz stosowanego 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, ██████████, ██████████, Kraków 2023
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Xeljanz stosowanego 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, ██████████, ██████████, Kraków 2023
- Uzupelnienie do raportu HTA dla Xeljanz zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.12.2024.2.DPM

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Xeljanz, Tofacitinibum, Tabletki powlekane, 5 mg, 56, tabl., GTIN: 05907636977100; Xeljanz, Tofacitinibum, Roztwór doustny, 1 mg/ml, 250, ml, GTIN: 05415062388723,
Kod ATC	L04AA29
Substancja czynna	Tofacytynib
Droga podania	Doustna (tabletki oraz roztwór)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05,M06, M08)” tj. 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> Do terapii tofacytynibem kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia, spełniających kryteria rozpoznania: <ol style="list-style-type: none"> wielostawowej 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 albo nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objemą tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowolającą 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 niezadowolającą 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.
Określenie czasu leczenia w programie	<ol style="list-style-type: none"> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.

Dawkowanie	<p>Tofacytynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p> <p>Dla pacjentów z MIZS i mŁZS w wieku 2 lat i starszych:</p> <table border="1" data-bbox="448 324 1441 465"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta</th> <th>Dawka początkowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 kg do < 20 kg</td> <td>3,2 mg (3,2 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>20 kg do < 40 kg</td> <td>4 mg (4 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>≥ 40 kg</td> <td>5 mg (5 ml roztworu doustnego lub tabletką powlekana 5 mg) dwa razy na dobę</td> </tr> </tbody> </table>	Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	10 kg do < 20 kg	3,2 mg (3,2 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę	20 kg do < 40 kg	4 mg (4 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę	≥ 40 kg	5 mg (5 ml roztworu doustnego lub tabletką powlekana 5 mg) dwa razy na dobę
Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa								
10 kg do < 20 kg	3,2 mg (3,2 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę								
20 kg do < 40 kg	4 mg (4 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę								
≥ 40 kg	5 mg (5 ml roztworu doustnego lub tabletką powlekana 5 mg) dwa razy na dobę								
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (± 1 miesiąc) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako: <ol style="list-style-type: none"> poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów, ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach (± 1 miesiąc) terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi. Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (± 1 miesiąc). Niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (± 1 miesiąc) leczenia, a więc niez uzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów: <ol style="list-style-type: none"> liczba stawów z czynnym zapaleniem; liczba stawów z ograniczeniem ruchomości; ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS; ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS; wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ); laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP). Utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub nawrót czynnych objawów układowych, w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc). U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 1c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 1a) i 1b) oraz 4a) i 4b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (± 1 miesiąc) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz brak utrzymywania się istotnej klinicznie poprawy po każdym kolejnych 12 miesiącach (± 1 miesiąc). Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą. Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza. Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 3. ppkt 3), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe. 								
Ponowne włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 3. ppkt 5), podawania substancji czynnej leku zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. Pacjent z MIZS o początku uogólnionym włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub ustąpienie objawów układowych. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. 								

Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 2. obecność antygenu HBs; 3. przeciwciała anty-HBc; 4. przeciwciała anty-HCV; 5. antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 6. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 7. EKG z opisem. 8. morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 9. oznaczenie płytek krwi (PLT); 10. oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB); 11. oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP); 12. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 13. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 14. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 15. badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 16. oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów
Monitorowanie leczenia	<p>W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 3 miesiące (± 1 miesiąc):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 2. oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB); 3. oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP); 4. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 6. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 7. oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ACR i stosowanych rutynowo w MIZS.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p>
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2. uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Źródło: Uzgodniony nowy PL B.33 oraz ChPL Xeljanz

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 22 marca 2017 r. (EMA). Dla wskazania wielostawowe MIZS u dzieci od 2 r.ż. – 24 czerwca 2021 r. (EMA).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, methotrexate) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug). Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów</p> <p>Tofacytynib w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD).</p> <p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</p> <p>Tofacytynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.</p> <p>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</p> <p>Tofacytynib jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.</p> <p>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</p> <p>Tofacytynib jest wskazany 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 DMARD.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: Uzgodniony PL B.33 oraz ChPL Xeljanz

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xeljanz podlegał ocenie Agencji 4-krotnie, z czego raz w 2018 r. w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, uzyskując pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP nr 59/2018¹) oraz pozytywną warunkowo rekomendację Prezesa Agencji (RPA nr 58/2018²). Lek nie był oceniany we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/059/SRP/U_22_188_180611_stanowisko_59_XELJANZ_w_ref.pdf (data dostępu: 22.05.2024 r.)

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/059/REK/RP_58_2018_Xeljanz.pdf (data dostępu: 22.05.2024 r.)

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] dla dawki 5 mg • [redacted] dla dawki 1 mg/ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1193.0, Tofacytynib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	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), [redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Xeljanz (tofacytynib) w ramach nowego programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, w ramach którego miałyby być dostępny dla pacjentów w wieku 2 lat i więcej z:

- wielostawową postacią 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 albo
- nielicznostawową postacią MIZS, rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo
- młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowobiodrowych 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w zakresie MIZS o postaci wielostawową i nielicznostawową rozszerzającą się oraz młodzieńczym zapaleniem stawów, natomiast nie jest zgodne w zakresie MIZS o postaci nielicznostawowej przetrwałej. Rozszerzenie wskazania o wskazanie pozarejestracyjne (off-label) zostało zaproponowane na etapie tworzenia programu lekowego przez MZ. Należy zaznaczyć, że w powyższym wskazaniu są aktualnie refundowane adalimumab, tocilizumab (od 2 r.ż.) oraz etanercept (od 4 r.ż.).

Proponowana cena zbytu netto dla leku Xeljanz w dawce 5 mg wyniesie [redacted], natomiast dla postaci 1 mg/ml [redacted] za opakowanie. [redacted] wyniesie nie więcej [redacted]

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa (szczegóły w rozdz. 3.1.2 AWA) nie budzą zastrzeżeń.

3.2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

Klasyfikacja wg ICD-10

M08 Młodzieńcze zapalenie stawów

M08.3 Młodzieńcze zapalenie wielu stawów (seroujemne)

M08.4 Młodzieńcze zapalenie stawów o początku skąpostawowym

M09 Młodzieńcze zapalenie stawów w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej

M09.0 Młodzieńcze zapalenie stawów w łuszczycy

Definicja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to heterogenna grupa przewlekłych zapaleń stawów o niewyjaśnionej etiologii występujących u dzieci. Jest ona zróżnicowana pod kątem patogenez, obrazu klinicznego, odpowiedzi na leczenie i rokowania.

Na rozwój MIZS mogą wpływać czynniki genetyczne (geny układu HLA (ang. human leukocyte antigen) i nie HLA), czynniki środowiskowe (urazy, zakażenia) czy też zmiany w układzie immunologicznym (zarówno odporności wrodzonej jak i nabytej).

MIZS rozpoznaje się w przypadku, gdy u pacjenta poniżej 16 r.ż. występują objawy zapalenia stawów przez min. 6 tygodni o nieznanym podłożu. Pomimo rozpoznania w wieku dziecięcym, choroba przeważnie nie ustępuje po osiągnięciu wieku dorosłego. Przebiega ona z okresami remisji i zaostrzeń, w trakcie których w wyniku stanu zapalnego, może nastąpić niszczenie stawów, zahamowania wzrostu i ankiлоzy (zrastanie powierzchni stawowych). MIZS może też zająć inne miejsca np. zapalenie błony naczyniowej oka czy też przyjąć postać uogólnioną.

Źródła: Postępski 2023, Thatayatikom 2023, Zaripova 2021

Rokowanie

W MIZS można zidentyfikować czynniki, które wpływają na negatywną prognozę przebiegu choroby np. zajęcie stawów skokowych, nadgarstka, bioder, krzyżowo-biodrowych i/lub skroniowo-żuchwowych, obecność choroby erozyjnej lub zapalenie przyczepów ścięgien, opóźniona diagnoza, podniesienie markerów zapalnych, symetryczność choroby i inne w przetrwałym mIZS i mŁZS. Rzadko obserwuje się samoistną remisję u dzieci z wczesnym początkiem wielostawowego MIZS, choroba utrzymuje się na pewnym stopniu aktywności, pomimo stosowania terapii. Dla mŁZS w badaniach retrospektywnych u 47% pacjentów uzyskano remisję w ciągu 5 lat.

Źródła: Postępski 2023, Thatayatikom 2023

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2014-2022 liczebność pacjentów w grupie wiekowej 2-17 lat, u których sprawozdano wskazania młodzieńcze zapalenie stawów (ICD-10: M08 wraz z podkodami), młodzieńcze zapalenie stawów w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej (ICD-10: M09 wraz z podkodami) oraz łuszczycy stawowa (ICD-10: L40.5) wynosiła od ok. 7,7 tys. do 9,1 tys. w skali roku. Zaś liczba pacjentów, w wieku 2-17 lat, u których sprawozdano kody wg ICD-10, M09.0 (młodzieńcze zapalenie stawów w łuszczycy) lub L40.5 (łuszczycy stawowa), wskazujące na wystąpienie mŁZS wyniosła od 56 do 85 dzieci w skali roku. Biorąc pod uwagę opinie ekspertki klinicznej prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, tak niska liczebność wskazuje na brak sprawozdawania ww. kodów w analizowanym wskazaniu.

W latach 2014-2022 liczba pacjentów leczonych w PL B.33 w wieku 2-17 lat systematycznie wzrastała, w 2022 wyniosła 1 203 dzieci. Z uwagi na to, że dostępne dane są do I półrocza 2023 r., brak jest danych dot. refundacji sekukinumabu, który dostępny w PL B.33 jest od lipca 2023 r.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem młodzieńcze zapalenie stawów (ICD-10: M08 wraz z podkodami), młodzieńcze zapalenie stawów w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej (ICD-10: M09 wraz z podkodami) oraz łuszczyca stawowa (ICD-10: L40.5) w okresie 2014 r. – I poł. 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023*
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: M08, M09 wraz z podkodami lub L40.5	< 18 lat	8 627	8 825	9 054	8 812	8 764	8 700	7 697	8 095	8 575	6 752
	2-17 lat	8 444	8 641	8 862	8 649	8 607	8 568	7 597	7 994	8 482	6 689
	2-5 lat	1 748	1 726	1 658	1 605	1 585	1 505	1 329	1 364	1 389	960
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: M08 wraz z podkodami, M09.0 lub L40.5	< 18 lat	8 473	8 670	8 911	8 693	8 638	8 583	7 636	8 034	8 526	6 713
	2-17 lat	8 293	8 495	8 724	8 536	8 485	8 453	7 540	7 935	8 437	6650
	2-5 lat	1 718	1 691	1 627	1 573	1 559	1 471	1 317	1 353	1 380	954
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: M09.0 lub L40.5	< 18 lat	56	58	57	68	92	85	62	68	72	70
	2-17 lat	56	57	56	65	85	84	60	68	70	70
	2-5 lat	2	3	2	4	6	8	3	4	4	8
PL B.33											
ADALIMUMABUM - INJ. 1 MG [^]	2-17 lat	114	152	188	230	316	432	524	645	810	797
ANAKINRA - INJ. 1 MG ^{**}	2-17 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4
ETANERCEPTUM - INJ. 1 MG [^]	2-17 lat	311	328	295	304	282	269	251	256	69	49
ETANERCEPTUM [^] - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG&	2-17 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	215	188
ETANERCEPTUM - s.c. (50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml) [^]	2-17 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
TOCILIZUMABUM - INJ. 1 MG [^]	2-17 lat	-	18	57	101	157	190	184	175	182	155
TOCILIZUMABUM - S.C. 1 MG	2-17 lat	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Pacjenci, u których sprawozdano substancję czynną w ramach PL B.33	2-17 lat	410	473	505	609	721	852	936	1 046	1 203	1 144

* dane za rok 2023 dotyczą pierwszego półrocza tj. od stycznia do końca czerwca 2023 r.

** Anakinra aktualnie jest refundowana we wskazaniu MIZS o początku uogólnionym, zatem nie w ocenianych wskazaniach.

[^] etanercept, tocilizumab oraz adalimumab refundowane są dodatkowo we wskazaniu aktualnie nie ocenianym tj. MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.

Opinie ekspertów

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Według prof. Brygidy Kwiatkowskiej liczba pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowanym MIZS wynosi 7000 dzieci oraz 1000 z mŁZS. Ekspertka oszacowała populację, która będzie stosowała tofacytynib w ramach PL B.33 na 100 w I i 200 w II roku refundacji, z nMIZS na 300 w I i 600 w II roku refundacji oraz z wMIZS na 420 w I i 630 w II roku (łącznie pacjentów z MIZS 720 w I i 1230 w II roku).

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej wg ekspertki we wskazaniu „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08” w populacji dzieci od 2 r.ż. z a) wielostawową MIZS b) nielicznostawową MIZS oraz c) mŁZS.

Parametr	prof. dr hab. n med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii
Pacjenci od 2 roku życia z MIZS	
Obecna liczba chorych w Polsce	„Okolo 7000 dzieci”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 20% II rok – 30%”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Okolo 10/100 000 dzieci”
Pacjenci od 2 roku życia z wielostawową postacią MIZS spełniający kryteria włączenia do programu³	
Obecna liczba chorych w Polsce	„Okolo 2100”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 20% II rok – 30%”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Ok. 4/100 000”
Pacjenci od 2 roku życia z nielicznostawową postacią MIZS spełniający kryteria włączenia do programu⁴	
Obecna liczba chorych w Polsce	„Okolo 3000”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 10% II rok – 20%”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Ok. 5/100 000”
Pacjenci od 2 roku życia z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów	
Obecna liczba chorych w Polsce	„Okolo 1000”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 10% II rok – 20%”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Ok. 3/1000”

³ Pacjenci od 2 roku życia z wielostawową postacią 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

⁴ Pacjenci od 2 roku życia z nielicznostawową postacią MIZS rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objemami tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym

Parametr	prof. dr hab. n med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii
Pacjenci od 2 roku życia z mŁZS spełniający kryteria włączenia do programu⁵	
Obecna liczba chorych w Polsce	„Okolo 1000”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 10% II rok – 20%”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Ok. 3/1000”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<p>„Oszacowanie własne na podstawie:</p> <ol style="list-style-type: none"> Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) In the Years 2007-2010. Macedonian Journal of Medical Sciences. 2014. Walscheid K et al. Enthesitis- related Arthritis: Prevalence and Complications of Associated Uveitis in Children and Adolescents From a Population – based Nationwide Study in Germany. J Rheumatol. 2021; 48(2): 262-269 Horneff G et al. Incidence, prevalenc, and comorbidities of juvenile idiopathic arthritis in Germany: a retrospective observational cohort health claims database study. Pediatric Rheumatology. 2022; 20:100 Costello R et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the United Kingdom, 2000-2018; results from the Clinical Practice Research Datalink. Rheumatology.2022; 61: 2548-2554”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR);
- Paediatric Rheumatology European Society (PRES);
- European League Against Rheumatism (EULAR);
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR);
- National Institute for Care and Excellence (NICE);
- American College of Rheumatology (ACR);
- British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR);
- Canadian Rheumatology Association (CRA);
- French Society for Rheumatology (FSR);
- German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR);
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP);
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH).

⁵ Pacjenci od 2 roku życia z młodzieńczym łuszczykowym zapaleniem stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowolającą 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 niezadowolającą 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.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.05.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Nie odnaleziono dokumentów opublikowanych w tym przedziale czasowym przez polskie towarzystwa dotyczące leczenia pacjentów we wskazaniu, którego dotyczy zlecenie. Uwzględnione opracowania zostały opublikowane (ACR 2019 i ACR 2021) lub do przeglądu włączono badania opublikowane przed datą rejestracji (GKJR 2022) w analizowanych wskazaniach lub dotyczyły tylko biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Dlatego też nie wymienia się w odnalezionych wytycznych TOF jako opcji leczenia MIZS lub mŁZS. Przedstawiono 4 wytyczne kliniczne: amerykańskie ACR 2019 i 2021, niemieckie GKJR 2022 oraz Międzynarodowy Konsensus 2023 (dotyczący stosowania inhibitorów IL-6 w chorobach autoimmunologicznych). Wytyczne nie rozróżniają przetrwałej i rozszerzającej się formy nielicznostawowej MIZS w swoich zaleceniach.

W przypadku MIZS o przebiegu wielostawowym rekomenduje się podanie w I linii terapii MTX w monoterapii (GKJR 2022, ACR 2019) lub w skojarzeniu z bLMPCh (ADA, ABA, TOC, ETA, INF, GOL) w szczególnych sytuacjach klinicznych, w II linii MTX ± bLMPCh (ADA, ETA, GOL, TOC oraz w ACR 2019 ABA i INF. W kolejnych liniach terapii możliwe jest stosowanie MTX ± inny bLMPCh (ABA, ADA, ETA, GOL, INF i TOC). Jako leczeni wspomagające zaleca się stosowanie NLPZ, GKS dostawowo i systemowo w okresie wysokiej aktywności choroby, ACR 2019 – podczas inicjacji lub eskalacji leczenia w okresie umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby.

W przypadku MIZS o przebiegu nielicznostawowym, odpowiadającego różnym postaciom zaleca się stosowanie w I linii GKS dostawowo z opcjonalnymi NLPZ, w II linii MTX, w kolejnych liniach MTX ± bLMPCh (ADA, ETA, GOL, INF oraz w ACR 2021 INF, CER, ABA, TOC, ANA, KAN). W leczeniu wspomagającym zaleca się NLPZ, GKS dostawowo i systemowo w okresie wysokiej aktywności choroby).

U chorych z mŁZS, wytyczne GKJR 2022 zalecają stosowanie w I linii terapii MTX, w II MTX ± bLMPCh (ADA, ETA, GOL, w kolejnych liniach leczenie celowane (ang. *treatment to target*). Z kolei w leczeniu wspomagającym zalecane są NPLZ, GKS dostawowe oraz systemowe w okresie wysokiej aktywności choroby. ACR rekomenduje dobór terapii w zależności od przebiegu (wielostawowego lub nielicznostawowego).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowy Konsensus 2023	<p>Wytyczne opisują stosowanie inhibitorów IL-6 w leczeniu chorób zapalnych, w tym MIZS.</p> <p>Terapia tofacytynibem nie pojawia się w zaleceniach dot. MIZS.</p> <p>U pacjentów w wieku ≥2 lat z MIZS o przebiegu wielostawowym i uogólnionym, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia metotreksatem (MTX) możliwym do zastosowania jest tocilizumabu (poziom dowodów naukowych: 1b; poziom rekomendacji: A; wynik głosowania: 94%).</p>
GKJR 2022	<p>Wytyczne dotyczą leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS).</p> <p>Terapia tofacytynibem nie pojawia się w wytycznych.</p> <p>Jeżeli nie jest możliwe uzyskanie remisji terapią ksLMPCh, zaleca się stosowanie bLMPCh.</p> <p>Zależnie od postaci MIZS zaleca się następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nMIZS – dostawowe iniekcje GKS, a następnie MTX, • wMIZS – MTX, a następnie bLMPCh, • MIZS z postacią z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien – NLPZ, a następnie ksLMPCh lub bLMPCh w zależności od lokalizacji stawów objętych zapaleniem, • mŁZS – MTX, a następnie bLMPCh, • MIZS z postacią uogólnionym – GKS podawane systemowo oraz inhibitory IL-1 i IL-6, a następnie MTX

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<p>The flowchart illustrates the recommended treatment pathways for different presentations of MIZS. It begins with five clinical scenarios: 1) MIZS o przebiegu nielicznostawowym (non-oligoarticular course) leading to GKS dostawowy; 2) MIZS o przebiegu wielostawowym w MIZS RF+/-RF- oraz rozszerzające nMIZS (polyarticular course with RF+/-RF- and expanding nMIZS) leading to MTX; 3) MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (MIZS with enthesitis) leading to NLPZ; 4) młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów (juvenile psoriatic arthritis) leading to MTX; 5) MIZS uogólniony (generalized MIZS) leading to GKS systemowo, inhibitory IL-1, inhibitory IL-6. A central vertical box labeled 'eskalacja leczenia' (treatment escalation) receives input from all these initial treatments. From this central box, pathways lead to various biologic treatments: MTX, inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, golimumab), inhibitory IL-6 (tocilizumab), and abatacept. For MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien, there are separate pathways for 'osiowe' (axial) and 'nieosiowe' (non-axial) disease, both leading to TNF and IL-6 inhibitors. The final destination for all pathways is a vertical box labeled 'Treat-To-Target i leczenie celowane (uważna obserwacja i leczenie celowane)' (Treat-to-Target and targeted treatment (careful observation and targeted treatment)).</p> <table border="1" data-bbox="386 824 1417 1601"> <thead> <tr> <th data-bbox="386 824 1257 873">Rekomendowane opcje terapeutyczne</th> <th data-bbox="1257 824 1417 873">Siła konsensusu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="386 873 1257 936">Sugeruje się stosowanie NLPZ we wszystkich postaciach MIZS jako terapię początkową lub skojarzoną celem poprawy objawów aktywnego zapalenia stawów.</td> <td data-bbox="1257 873 1417 936">83%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 936 1257 992">Sugeruje się stosowanie dostawowych iniekcji GKS (heksacetonid triamcynolonu) celem leczenia aktywnego zapalenia stawów w MIZS.</td> <td data-bbox="1257 936 1417 992">100%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 992 1257 1077">Sugeruje się stosowanie GKS systemowo w leczeniu MIZS o przebiegu uogólnionym oraz nieuogólnionym podczas wysokiej aktywności choroby. Jednak należy możliwie ograniczyć czas stosowania GKS na rzecz innych terapii.</td> <td data-bbox="1257 992 1417 1077">100%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 1077 1257 1162">Zaleca się stosowanie MTX w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, w przypadku potrzeby częstego powtarzania lub stosowania dużych ilości GKS w MIZS wielostawowym.</td> <td data-bbox="1257 1077 1417 1162">96%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 1162 1257 1191">MTX może być rozważany w MIZS uogólnionym.</td> <td data-bbox="1257 1162 1417 1191">96%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 1191 1257 1247">Nie zaleca się stosowania MTX w izolowanym osiowym ERA (zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien, ang. enthesitis related arthritis).</td> <td data-bbox="1257 1191 1417 1247">80%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 1247 1257 1276">Możliwe jest stosowanie sulfasalazyny w obwodowym ERA.</td> <td data-bbox="1257 1247 1417 1276">100%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 1276 1257 1397">Sugeruje się używanie inhibitorów iTNF alfa (inhibitorów TNF alfa) w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi lub niemożności tolerowania terapii ksLMPCh (np. MTX) w MIZS nieuogólnionym. Mogą być też stosowane w MIZS uogólnionym. Sugeruje się wybór iTNF w przypadku pozastawowych manifestacji choroby.</td> <td data-bbox="1257 1276 1417 1397">100%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 1397 1257 1453">Możliwe jest stosowanie abataceptu w przypadku niepowodzenia terapii LMPCh u pacjentów z MIZS wielostawowym.</td> <td data-bbox="1257 1397 1417 1453">87%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 1453 1257 1538">Sugeruje się zastosowanie tocilizumabu w MTX-opornym MIZS wielostawowym w monoterapii lub skojarzeniu z MTX, jako alternatywna terapia lub druga linia leczenia po niepowodzeniu iTNF.</td> <td data-bbox="1257 1453 1417 1538">82%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="386 1538 1257 1601">Zaleca się stosowanie najpierw anakinry, kanakinumabu, GKS lub tocilizumabu w aktywnym uogólnionym MIZS oraz unikania długoterminowej terapii GKS.</td> <td data-bbox="1257 1538 1417 1601">100%</td> </tr> </tbody> </table>	Rekomendowane opcje terapeutyczne	Siła konsensusu	Sugeruje się stosowanie NLPZ we wszystkich postaciach MIZS jako terapię początkową lub skojarzoną celem poprawy objawów aktywnego zapalenia stawów.	83%	Sugeruje się stosowanie dostawowych iniekcji GKS (heksacetonid triamcynolonu) celem leczenia aktywnego zapalenia stawów w MIZS.	100%	Sugeruje się stosowanie GKS systemowo w leczeniu MIZS o przebiegu uogólnionym oraz nieuogólnionym podczas wysokiej aktywności choroby. Jednak należy możliwie ograniczyć czas stosowania GKS na rzecz innych terapii.	100%	Zaleca się stosowanie MTX w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, w przypadku potrzeby częstego powtarzania lub stosowania dużych ilości GKS w MIZS wielostawowym.	96%	MTX może być rozważany w MIZS uogólnionym.	96%	Nie zaleca się stosowania MTX w izolowanym osiowym ERA (zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien, ang. enthesitis related arthritis).	80%	Możliwe jest stosowanie sulfasalazyny w obwodowym ERA.	100%	Sugeruje się używanie inhibitorów iTNF alfa (inhibitorów TNF alfa) w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi lub niemożności tolerowania terapii ksLMPCh (np. MTX) w MIZS nieuogólnionym. Mogą być też stosowane w MIZS uogólnionym. Sugeruje się wybór iTNF w przypadku pozastawowych manifestacji choroby.	100%	Możliwe jest stosowanie abataceptu w przypadku niepowodzenia terapii LMPCh u pacjentów z MIZS wielostawowym.	87%	Sugeruje się zastosowanie tocilizumabu w MTX-opornym MIZS wielostawowym w monoterapii lub skojarzeniu z MTX, jako alternatywna terapia lub druga linia leczenia po niepowodzeniu iTNF.	82%	Zaleca się stosowanie najpierw anakinry, kanakinumabu, GKS lub tocilizumabu w aktywnym uogólnionym MIZS oraz unikania długoterminowej terapii GKS.	100%
Rekomendowane opcje terapeutyczne	Siła konsensusu																								
Sugeruje się stosowanie NLPZ we wszystkich postaciach MIZS jako terapię początkową lub skojarzoną celem poprawy objawów aktywnego zapalenia stawów.	83%																								
Sugeruje się stosowanie dostawowych iniekcji GKS (heksacetonid triamcynolonu) celem leczenia aktywnego zapalenia stawów w MIZS.	100%																								
Sugeruje się stosowanie GKS systemowo w leczeniu MIZS o przebiegu uogólnionym oraz nieuogólnionym podczas wysokiej aktywności choroby. Jednak należy możliwie ograniczyć czas stosowania GKS na rzecz innych terapii.	100%																								
Zaleca się stosowanie MTX w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, w przypadku potrzeby częstego powtarzania lub stosowania dużych ilości GKS w MIZS wielostawowym.	96%																								
MTX może być rozważany w MIZS uogólnionym.	96%																								
Nie zaleca się stosowania MTX w izolowanym osiowym ERA (zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien, ang. enthesitis related arthritis).	80%																								
Możliwe jest stosowanie sulfasalazyny w obwodowym ERA.	100%																								
Sugeruje się używanie inhibitorów iTNF alfa (inhibitorów TNF alfa) w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi lub niemożności tolerowania terapii ksLMPCh (np. MTX) w MIZS nieuogólnionym. Mogą być też stosowane w MIZS uogólnionym. Sugeruje się wybór iTNF w przypadku pozastawowych manifestacji choroby.	100%																								
Możliwe jest stosowanie abataceptu w przypadku niepowodzenia terapii LMPCh u pacjentów z MIZS wielostawowym.	87%																								
Sugeruje się zastosowanie tocilizumabu w MTX-opornym MIZS wielostawowym w monoterapii lub skojarzeniu z MTX, jako alternatywna terapia lub druga linia leczenia po niepowodzeniu iTNF.	82%																								
Zaleca się stosowanie najpierw anakinry, kanakinumabu, GKS lub tocilizumabu w aktywnym uogólnionym MIZS oraz unikania długoterminowej terapii GKS.	100%																								
ACR 2021	<p>Wytyczne dot. leczenia MIZS o postaci nielicznostawowej (nMIZS), uogólnionej i z zapaleniem stawu skroniowo-żuchwowego</p> <p>MIZS o postaci nielicznostawowej:</p> <p>Zaleca się czasową terapię NLPZ jako element terapii początkowej (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów).</p> <p>Zaleca się stosowanie GKS wewnątrzstawowo jako element terapii początkowej (zalecenie silne, bardzo niska jakość dowodów).</p> <p>Zaleca się stosowanie heksacetonidu triamcynolonu jako preferowanego leku stosowanego w iniekcjach dostawowych (zalecenie silne, niska jakość dowodów).</p> <p>Nie zaleca się stosowania doustnych GKS jako elementu terapii początkowej (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</p> <p>Zaleca się włączenie konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCh) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na NLPZ i/lub GKS podane dostawowo (zalecenie silne).</p> <p>Zaleca się terapię MTX zamiast kolejno leflunomidem, sulfasalazyną i hydroksychlorochiną (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów).</p>																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zaleca się włączenie biologicznych LMPCh w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na NLPZ i/lub GKS dostawowe i co najmniej ks LMPCh. Żaden bLMPCh (biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby) nie jest preferowany nad inny bLMPCh (silne zalecenie, bardzo niska jakość dowodów).</p>
<p>ACR 2019</p>	<p><u>Wytyczne dot. leczenia MIZS o postaci wielostawowej (wMIZS), z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowobiodrowych oraz zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych</u></p> <p><u>MIZS o postaci wielostawowej:</u></p> <p>Zaleca się stosowanie NLPZ w terapii wspomagającej (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). Zaleca się stosowanie MTX zamiast leflunomidu (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). Zaleca się stosowanie MTX zamiast leflunomidu (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). Zaleca się podanie MTX w formie podskórnej (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). Zaleca się stosować GKS w terapii wspomagającej (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). Do iniekcji dostawowych zaleca się stosowanie heksacetonidu triamcynolonu zamiast acetonidu triamcynolonu (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). Zaleca się terapię pomostową doustnymi GKS przez okres krótszy niż 3 miesiące podczas rozpoczęcia lub eskalacji terapii u pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby. Możliwe jest stosowanie terapii pomostowej w przypadku ograniczeń ruchomości lub występowania poważnych objawów (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). U chorych z niską aktywnością choroby nie zaleca się stosowania terapii z użyciem doustnych GKS poniżej 3 miesięcy (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). Zaleca się stosowanie infliksymabu w terapii skojarzonej z ksLMPCh (zalecenie silne, niska jakość dowodów). Nie zaleca się stosowania GKS przewlekłe, niezależnie od aktywności choroby ani czynników ryzyka (silne zalecenie, bardzo niska jakość dowodów). Zaleca się rozpoczynanie terapii od ksLMPCh zamiast od monoterapii NLPZ (umiarkowana jakość dowodów). Zaleca się rozpoczęcie terapii od ksLMPCh zamiast od bLMPCh u pacjentów bez czynników ryzyka (niska jakość dowodów). Zaleca się terapię skojarzoną bLMPCh (ETA, ADA, GOL, ABA, TOC) z ksLMPCh zamiast monoterapii bLMPCh (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów dla ETA i GOL, niska dla ABA i TOC oraz umiarkowana dla ADA). Zaleca się rozpoczynanie terapii od MTX zamiast od potrójnej terapii LMPCh (MTX+sulfasalazyna+hydroksychlorochina) (niska jakość dowodów). zaleca się rozpoczynanie terapii od ksLMPCh zamiast od bLMPCh U pacjentów bez czynników ryzyka, mając na uwadze, że istnieją sytuacje kliniczne w których zasadne jest rozpoczęcie terapii od bLMPCh (zajęcie stawów wysokiego ryzyka, wysoka aktywność choroby, chorzy uznani za będących obciążonych dużym ryzykiem uszkodzenia stawów) (niska jakość dowodów). U pacjentów otrzymujących ksLMPCh w monoterapii – warunkowo rekomenduje się dołączenie bLMPCh do otrzymywanego ksLMPCh zamiast zmiany na inny ksLMPCh (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów). U pacjentów otrzymujących ksLMPCh w monoterapii zaleca się dołączenie bLMPCh do otrzymywanego ksLMPCh zamiast zmiany na potrójną terapię LMPCh (MTX+sulfasalazyna+hydroksychlorochina) (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów).</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię ekspertki klinicznej: prof. Brygidy Kwiatkowskiej KK w dziedzinie reumatologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii
MIZS od 2 roku życia – zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego		
Stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	Aktualnie	„Adalimumab - 25% Tocilizumab - 5%”

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii
	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	„Adalimumab - 24% Tocilizumab - 5%”
Technologia najtańsza		„Adalimumab, tocilizumab”
Technologia najskuteczniejsza		-
mŁZS od 2 roku życia– zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego		
Stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	Aktualnie	„Aktualne leki w ramach programu lekowego B.33 dedykowane mŁZS są stosowane u dzieci od 6 roku życia)”
	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	-
Technologia najtańsza		-
Technologia najskuteczniejsza		-
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		<p>“1.Żuber Z. et al. Recommendations for the therapeutic management of systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol. Forum 2022, vol. 8, No. 1: 6–13</p> <p>2. Onel KB et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care & Research Vol. 74, No. 4, April 2022, pp 521–537”</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		„Mała liczba leków stosowanych dla dzieci od 2 roku życia.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		„Zwiększenie liczby ośrodków reumatologii dziecięcej zarówno lecznictwa szpitalnego jak i AOS, skrócenie opóźnień diagnostycznych”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		„Nie dostrzegam żadnych problemów”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		„Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		„Bardzo małe dzieci ze względu na postać w syropie. Dzieci z dużym poziomem lęku przed iniekcjami. Dzieci nie reagujące na dotychczasowe terapie.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		„Nie ma”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2024.19) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, w analizowanych wskazaniach, są następujące leki biologiczne (dostępne w ramach PL B.33):

- adalimumab w ramach grupy limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab
- etanercept w ramach grupy limitowej 1050.21, blokery TNF – etanercept – 2
- sekukinumab w ramach grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab
- tocilizumab w ramach grupy limitowej 1106.0, Tocilizumab

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Xeljanz (tofacytynib) wskazał:

- dla MIZS – adalimumab, tocilizumab, etanercept
- dla mŁZS – sekukinumab.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
MIZS		
adalimumab tocilizumab etanercept	<p>„Dla chorych na wMIZS dostępne jest leczenie adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem. Rozpatrując podgrupę pacjentów z nMIZS widocznym jest, że refundacji również podlegają adalimumab, etanercept i tocilizumab, zarówno w leczeniu nMIZS rozszerzającej i nMIZS przetrwałej. Należy przy tym podkreślić, że leki te udostępnione są dla populacji pacjentów z nMIZS przetrwałą pomimo braku ich rejestracji do leczenia tej postaci choroby. Populacja wnioskowana dla tofacytynibu obejmuje tylko pacjentów z nMIZS rozszerzającym, czyli postacią choroby, gdy w momencie rozpoznania zajętych było od 1 do 4 stawów, ale w przebiegu choroby doszło do rozszerzenia objawów i zajętych zostało co najmniej 5 stawów.</p> <p>(...)</p> <p>adalimumab – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku ≥ 2 lat; etanercept – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku ≥ 4 lat; tocilizumab w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku ≥ 2 lat.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że etanercept dostępny jest dla pacjentów w wieku 4 lat i powyżej.</p> <p>We wniosku znajduje się informacja, że tofacytynib będzie stosowany w dzieci z nMIZS rozszerzającym, bez postaci przetrwałej, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Natomiast w nadesłanej przez MZ wersji programu lekowego zarówno tofacytynib jak i wcześniej przewidziane w nim leki mogą być stosowane w formie rozszerzającej i przetrwałej nMIZS, mimo braku rejestracji w tym wskazaniu.</p>
mŁZS		
sekukinumab	<p>„Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi u chorych z mŁZS rekomenduje się adalimumab (GKJR 2022), etanercept (GKJR 2022), golimumab (GKJR 2022). Oprócz terapii rekomendowanych przez towarzystwa naukowe w przeglądach literatury u chorych z mŁZS do leczenia tej grupy pacjentów zarejestrowany jest także nowy lek – sekukinumab. Lek ten jest, jako jedyny spośród wymienionych powyżej, objęty od lipca 2023 r. finansowaniem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” (załącznik B.33. do Obwieszczenia MZ 30/08/2023)” w populacji chorych na mŁZS.</p> <p>(...)</p> <p>należy uznać, że właściwy komparator dla tofacytynibu w leczeniu pacjentów z mŁZS stanowi sekukinumab stosowany zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego tj. w podgrupie chorych z mŁZS w wieku ≥ 6 lat.”</p>	<p>Wybór zasadny dla populacji w wieku od 6 r.ż.</p> <p>Jest to jedyny lek dostępny w ramach PL w mŁZS, należy jednak zauważyć, że dla pacjentów w wieku od 2 lat do 5 lat nie ma aktualnie refundowanego leczenia biologicznego. W związku z powyższym ww. podgrupie technologią alternatywną jest najlepsze leczenie wspomagające tj. metotreksat, sulfasalazyna, chlorochina oraz cyklosporyna A. Powyższe substancje czynne zostały uwzględnione w AKL, AE oraz BIA wnioskodawcy i zaklasyfikowane jako leczenie towarzyszące.</p>

Zapytana przez Agencję ekspertka, prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska w swojej opinii wskazała adalimumab i tocilizumab jako alternatywne technologie w leczeniu MIZS od 2 roku życia. Natomiast w przypadku mŁZS ekspertka nie wskazała technologii alternatywnej, wskazując że „aktualne leki w ramach programu B.33 dedykowane mŁZS (leki) są stosowane u dzieci od 6 roku życia”.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 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”.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 2 i < 18 lat (dla TOF, ADA, TOC) lub ≥ 4 i < 18 lat (dla ETA) lub ≥ 6 i < 18 lat (dla SEK); młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (TOF, ADA, TOC, ETA): <ul style="list-style-type: none"> wielostawowa (wMIZS) i nielicznostawowa rozszerzająca się (nMIZS) postać 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; młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (mŁZS) (TOF, SEK) rozpoznane zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub niezadawalającą 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 niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; dopuszczano badania uwzględniające ogólnie MIZS o obecnie przebiegu wielostawowym, obejmujące postacie choroby o początku uogólnionym (w przeszłości), przy nieobecności aktualnie objawów układowych, spełniające aktualnie kryteria włączenia ze względu na liczbę zajętych stawów; dopuszczano badania włączające także inne postacie MIZS (np. ERA), poszukując wyników w populacjach docelowych. 	<p>Brak postaci nielicznostawowej utrwalonej. Wnioskodawca wskazał, iż nie przeprowadzono badań w tej subpopulacji (brak rejestracji) zarówno dla ocenianej interwencji jak i komparatorów.</p> <p>Wnioskodawca nie wskazał jednak, że w ramach przeprowadzonego przeglądu dokonano aktualizacji, w ramach której włączane byłyby badania, do których włączani byłiby pacjenci z przetrwałą postacią nielicznostawową MIZS.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • tofacytynib (TOF) w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak przeciwwskazań do stosowania w aktualnej ChPL; • dawkowanie niezgodnie z ChPL. 	Brak uwag.
Komparatory	<p><u>MIZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab (ADA) – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie; • etanercept (ETA) – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie; • tocilizumab (TOC) – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie; • placebo/leczenie standardowe (SoC) <p><u>mŁZS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sekukinumab (SEK) w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX); • placebo/leczenie standardowe (SoC) <p>W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie tofacytynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych, wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT przez wspólny komparator – placebo/leczenie standardowe (SoC).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • komparatory inne niż zdefiniowane; • brak przeciwwskazań do stosowania w aktualnej ChPL; • dawkowanie niezgodnie z ChPL. 	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaostrzenia choroby (JIA flare), czas do zaostrzenia choroby; • Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR 30, 50, 70, 90, 100; • Brak aktywności choroby (z ang. JIA/ACR-ID inactive disease); • Remisja kliniczna – JIA/ACR-ID przez przynajmniej 6 miesięcy (z ang. JIA/ACR clinical remission); • Aktywność choroby w skali JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), choroba minimalnie aktywna (JADAS-MAD), brak aktywności choroby (JADAS-ID); 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki • badania eksperymentalne wczesnych faz I/II • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa) 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Liczba stawów z aktywnym zapaleniem (z ang. number of joints with active arthritis); Liczba stawów z ograniczoną ruchomością (z ang. number of joints with limitation of motion); Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka – wskaźnik niepełnosprawności CHAQ-DI (Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index); Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA, z ang. physician's global evaluation of overall disease activity); Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica (PaGA, z ang. parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing); Jakość życia. <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Tofacytynib – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych w zdefiniowanej populacji do włączonych badań lub wyniki długoterminowej obserwacji z włączonych prób; Komparatory (porównanie pośrednie) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych. 	<ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne; badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. 	Brak	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz Cochrane Library, dodatkowo korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 12 października 2023 r. dla wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 badań pierwotnych z randomizacją:

- JIA 1 (publikacja Ruperto 2021), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu względem placebo u pacjentów pediatrycznych (w wieku 2-17 lat) z MIZS, mŁZS oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych;
- DE038, porównujące adalimumab z placebo (publikacja Lovell 2008) u pacjentów w wieku 4-17 lat z wielostawową postacią MIZS;
- Lovell 2000 porównujące etanercept z placebo (publikacja Lovell 2000) u pacjentów w wieku 4-17 lat z wielostawową postacią MIZS;
- JUNIPERA (publikacja Brunner 2023) porównujące sekukinumab z placebo u pacjentów w wieku 2-17 lat z zapaleniem przyczepów ścięgniastych lub mŁZS;
- CHERISH (publikacja Brunner 2015), w którym porównano tocilizumab z placebo u pacjentów w wieku 2-17 lat z wielostawową postacią MIZS lub nielicznostawową rozszerzającą się.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono także przegląd systematyczny z metaanalizą Golhen 2022, który oceniał skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych oraz inhibitorów kinaz janusowych (w tym tofacytynibu) u pacjentów z MIZS na podstawie odnalezionych badań RCT. W ocenie skuteczności autorzy wykluczyli badania typu withdraw⁶ (m.in. badanie JIA 1) w celu uniknięcia przeszacowania skuteczności ocenianego leczenia oraz zachowania wiarygodności zewnętrznej.

Ponadto włączono także 2 publikacje przedstawiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: Kostik 2022, Rahman 2022.

⁶ RCT typu withdraw, gdzie po okresie wstępnego leczenia badaną interwencją, chorzy uzyskujący odpowiedź na leczenie są randomizowani do kontynuowania ocenianego leczenia, lub do grupy kontrolnej (np. placebo)

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>JIA 1</p> <p>Ruperto 2021</p> <p>NCT02592434</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Pfizer</p>	<p>Międzynarodowe (w tym Polska), wielośrodkowe (64), randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie porównujące TOF z PLC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • liczba ramion: <ul style="list-style-type: none"> – faza wstępna: 1; – faza RCT: 2; • okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> – faza wstępna (leczenie TOF) 18 tyg.; – faza RCT (TOF vs PLC) 26 tyg.; – faza przedłużona (badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów). <p><u>Interwencje w fazie wstępnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z masą ciała ≥ 40 kg otrzymywali 5 mg tofacytynibu (TOF) podawanego 2 razy dziennie, w postaci tabletek lub doustnego płynu (w przypadku pacjentów nie mogących połykać tabletek, 1 mg/ml); • Pacjenci z masą ciała < 40 kg otrzymywali lek w tak dobranej dawce, aby osiągać stężenie leku w osoczu w stanie równowagi na podobnym poziomie, co pacjenci z masą ciała 40 kg lub więcej; w tej grupie pacjentów lek podawano w postaci doustnego płynu (1 mg/ml), dawkowanie przedstawiało się następująco: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 mg 2×dziennie dla masy ciała 5 kg - < 7 kg, ○ 2,5 mg 2×dziennie dla masy ciała 7 kg - < 10 kg, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 2 do mniej niż 18 lat; • Diagnoza MIZS w jednym z następujących podtypów (wg klasyfikacji ILAR – International League of Associations for Rheumatology); • Pacjenci określani w badaniu jako chorzy z przebiegiem wielostawowym, obejmującą następujące podtypy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Postać nielicznostawowa rozszerzająca, ○ Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+), ○ Postać wielostawowa bez czynnika reumatoidalnego (RF-), ○ Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania), • Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów; • Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych; • Choroba musiała być aktywna w ocenie badacza przynajmniej przez 6 tygodni przed skryningiem; • Pacjenci z postacią wielostawową musieli mieć przynajmniej 5 stawów z aktywną chorobą (staw z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością) w momencie skryningu, oraz wyjściowo; • Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych musieli mieć przynajmniej 3 stawy z aktywną chorobą, w momencie skryningu oraz wyjściowo; • Leczenie ustabilizowanymi dawkami NLPZ, glikokortykoidami oraz metotreksatem było dozwolone: glikokortykoidy mogły być podawane w dawce 0,2 mg prednizonu (lub równoważnej) na kg masy ciała na dzień, lub 10 mg/dzień przez ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy podstawowej badania (którakolwiek dawka była niższa); metotreksat mógł być podawany doustnie lub pozajelitowo, w dawkach nie przekraczających 25 mg/tydzień lub 20 mg/m²/tydzień (którakolwiek z tych dawek była niższa); pacjenci stosujący metotreksat musieli przyjmować ten lek przez ≥ 3 miesiące i otrzymywać stabilne dawki leku przez przynajmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; ponadto pacjenci stosujący metotreksat musieli otrzymywać również kwas foliowy lub folinowy, według praktyki danego ośrodka; • Brak odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym LMPCh, włączając metotreksat oraz leki biologiczne; w przypadku pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych wymagano braku odpowiedzi na leczenie NLPZ; • Brak gruźlicy, zdefiniowany przez ujemny wynik testu QuantiFERON, brak objawów gruźlicy w obrazie RTG klatki piersiowej oraz brak gruźlicy w 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zaostrzeń choroby (ang. JIA flares) w trakcie fazy z randomizacją (ocena po 44 tygodniach badania) wśród pacjentów z postacią wielostawową MIZS. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70) w 44. tygodniu badania; • średnia zmiana wyniku skali CHAQ-DI od randomizacji do 44 tygodnia badania; • czas do pojawienia się zaostrzenia choroby; • odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90, JIA/ACR100); • brak aktywności choroby według JIA/ACR (JIA/ACR-ID, z ang. inactive disease) w fazie wstępnej oraz w fazie z randomizacją; • uzyskanie klinicznej remisji (brak aktywnej choroby według JIA/ACR przez przynajmniej 6 miesięcy) przynajmniej raz w trakcie fazy z randomizacją; • średnie wartości parametrów ocenianych w ramach odpowiedzi JIA/ACR w trakcie fazy wstępnej oraz fazy z randomizacją; • średni wynik JADAS (ocena w 27 stawach na podstawie CRP) w trakcie fazy wstępnej oraz fazy z randomizacją; • częstość uzyskiwania określonej kategorii JADAS (wysoka/umiarkowana/minimalna/niska/brak aktywności); • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 3 mg 2×dziennie dla masy ciała 10 kg - <15 kg, ○ 3,5 mg 2×dziennie dla masy ciała 15 kg - <25 kg, ○ 4 mg 2×dziennie dla masy ciała 25 kg - <40 kg, <p>Pacjenci mogli kontynuować dotychczasowe leczenie, w stabilnych dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ; • MTX (niższa z dawek: ≤25 mg/tydzień lub ≤20 mg/m²); • doustne GKS ≤0,2 mg/kg/dzień prednizonu (lub równoważna), lub ≤10 mg/dzień, którakolwiek niższa; • dostawowe GKS mogły być stosowane, w całkowitej dawce 2 mg/kg lub niższej (maksymalnie 80 mg) metyloprednizolonu (lub równoważnej) co 6 miesięcy – w trakcie jednego 6-miesięcznego okresu nie więcej niż 2 stawy mogły być nastrzykiwane, ponadto ten sam staw nie mógł być nastrzykiwany częściej niż raz w ciągu 6 miesięcy; stawy do których wykonano iniekcję były traktowane jako aktywne w ocenie skuteczności do końca badania. <p><u>Interwencja w fazie z randomizacją:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci przydzieleni losowo do grupy TOF kontynuowali leczenie stosowane w trakcie fazy wstępnej badania; • pacjenci przydzieleni losowo do grupy PLC przerywali leczenie tofacytynibem i otrzymywali placebo dopasowane postacią i schematem dawkowania do otrzymywanego wcześniej tofacytynibu (w celu utrzymania zaślepienia). <p>Wizyty kontrolne.</p>	<p>przeszłości (nieleczonej lub leczonej niewystarczająco, aktywnej bądź utajonej);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej wystarczające leczenie gruźlicy aktywnej bądź utajonej, mógł uczestniczyć w badaniu, jeśli nie miał objawów choroby w obrazie radiologicznym (uzyskanym w okresie 3 miesięcy przed skryningiem); • Pacjent aktualnie leczony w kierunku gruźlicy mógł być włączony jedynie w wyniku decyzji sponsora, po uzyskaniu pełnej dokumentacji leczenia i przy niskim ryzyku zakażenia oporną na leczenie wielolekowe gruźlicą; • Płodni mężczyźni i kobiety, pozostający aktywnymi seksualnie w opinii lekarza muszą wyrazić zgodę i być w stanie stosować uznaną metodę antykoncepcji; • Zgoda na przestrzeganie warunków badania i możliwość odbywania regularnych wizyt kontrolnych, stosowania się do zaplanowanego leczenia, testów laboratoryjnych oraz innych procedur. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie tofacytynibem; • MIZS o początku uogólnionym, z objawami układowymi (poza aktywnymi stawami i podwyższonym poziomem markerów ostrej fazy) w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • Postać nielicznostawowa przetwała (persistent oligoarthritis); • Nieokreślona postać MIZS; • Zakażenia: przewlekłe, każde wymagające hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii, lub oportunistyczne w opinii lekarzy, w ciągu 6 miesięcy przed otrzymaniem pierwszej dawki leku, albo każde zakażenia wymagające leczenia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, a także infekcje HIV, HCV oraz HBV; ponadto wykluczono chorych z historią zakażeń protezy stawu, jeśli proteza była nadal obecna; • Półpasiec obecnie lub wywiadzie (nawracający), lub rozsiany półpasiec (przynajmniej jeden epizod), lub rozsiana (przynajmniej jeden epizod) opryszczka; • Aktywne zapalenie naczyń oka (ang. uveitis) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; • Zaburzenia hematologicznych parametrów laboratoryjnych, w tym nieprawidłowe (zbyt niskie) wartości stężenia hemoglobiny, hematokrytu, oraz liczby białych krwinek, neutrofilii, limfocytów oraz płytek krwi; • Współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR <40 ml/min/1,73 m²; • Obecne lub wcześniejsze, klinicznie istotne schorzenia nerek, wątroby, hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, metaboliczne, hormonalne, płucne, sercowo-naczyniowe lub neurologiczne; • AST lub ALT ≥1,5 razy GGN, lub inne klinicznie istotne nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych; • Inne choroby reumatologiczne (z wyjątkiem zespołu Sjögrena); • Objawy (obecne lub w wywiadzie) świadczące o zaburzeniach limfoproliferacyjnych (np. zaburzenia związane z zakażeniem wirusem 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Pacjentów oceniano wyjściowo oraz na wizytach w tygodniu 2, 4, 8, 12, 18, 20, 24, 28, 32, 36, 40 oraz 44.</p> <p>Ocenę skuteczności, w tym elementy JIA/ACR prowadzono na każdej wizycie, podobnie jak ocenę bezpieczeństwa (z wyjątkiem stężenia lipidów, ocenianego wyjściowo oraz w tygodniach 4, 18, 44 oraz przy zakończeniu leczenia).</p>	<p>Epsteina-Barra, chłoniak, białaczka, lub objawy świadczące o aktywnej chorobie limfatycznej);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory złośliwe (obecne lub w wywiadzie), z wyjątkiem odpowiednio leczonych lub wyciętych nowotworów: podstawnomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, lub raka szyjki macicy in situ; • Niepowodzenie >3 wcześniejszych terapii biologicznych (o różnym mechanizmie działania) w leczeniu MIZS; • Pacjenci z krewnymi pierwszego stopnia, u których stwierdzono dziedziczne choroby upośledzające układ odpornościowy (w tym choroby związane z IgA) • Niedawny (w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką leczenia w ramach badania) istotny uraz fizyczny lub duży zabieg chirurgiczny; • Stosowanie silnych lub umiarkowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4; • Wcześniejsze stosowanie leków/terapii zmniejszających liczbę limfocytów (niespecyficzne względem limfocytów B, np. alemtuzumab, leki alkilujące, naświetlanie tkanki limfatycznej itp.). Pacjenci otrzymujący leki celowane na zmniejszenie populacji limfocytów B (np. rytuksymab) mogli zostać włączeni, pod warunkiem, że nie otrzymywali takiej terapii przynajmniej rok przed badaniem i mieli prawidłową liczbę komórek CD 19/20; • Stosowanie zabronionych protokołem leków i suplementów, w tym niektórych LMPChs (biologicznych/niebiologicznych); preparaty ziołowe stosowane jako suplementy musiały być wstrzymane na 28 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia; • U pacjentów z mŁZS zabronione było stosowanie doustnych lub miejscowych leków, które mogły wpływać na przebieg tej choroby: np. miejscowe kortykosterydy, maści, preparaty złączające, antralina, analogi witaminy D, retinoidy musiały być wstrzymane przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Podobnie, leczenie UVB musiało być zakończone na 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia, natomiast terapia psolaren+UVA (PUVA) musiała być zakończona przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; • Uczestniczenie w innym badaniu klinicznym obejmującym leki eksperymentalne w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek dłuższe) przed włączeniem do badania; ponadto ekspozycja na eksperymentalne leki biologiczne powinna zostać skonsultowana ze sponsorem; • Jakiegokolwiek schorzenia fizyczne lub psychiczne, które mogły zmniejszać bezpieczeństwo uczestnictwa pacjenta w badaniu lub utrudniać podanie leku lub interpretację wyników; • Ciąża lub karmienie piersią; • W przypadku niemieckich ośrodków: alergie w wywiadzie, nietolerancja lub nadwrażliwość na laktozę lub tofacytynib, <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Do fazy wstępnej (TOF) zakwalifikowano 225 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 184 (81,8% z 225) chorych z przebiegiem wielostawowym MIZS, w tym: 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 39 (17,3%) z postacią wielostawową z czynnikiem reumatoidalnym (RF+), ○ 104 (46,2%) z postacią wielostawową bez czynnika reumatoidalnego (RF-), ○ 28 (12,4%) z postacią nielicznostawową rozszerzającą, ○ 13 (5,8%) z postacią o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych, • 41 (18,2%) chorych z mŁZS lub ERA, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 20 (8,9%) chorych z mŁZS, ○ 21 (9,3%) chorych z ERA, <p>Do fazy randomizowanej włączono 142 pacjentów (63,1% z 225), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOF: 72 (32,0%); • PLC: 70 (31,1%); <p>W grupie chorych z mŁZS/ERA randomizacji poddano 31 (13,8%) osób (15 [6,7%] z mŁZS, 16 [7,1%] z ERA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOF: 16 (7,1%) (w tym 7 [3,1%] z mŁZS, 9 [4,0%] z ERA); • PLC: 15 (6,7%) (w tym 8 [3,6%] z mŁZS, 7 [3,1%] z ERA). 	
<p>DE038 Lovell 2008 NCT00048542 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott</p>	<p>Międzynarodowe, wielośrodkowe (31), randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie porównujące ADA z PLC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • liczba ramion: <ul style="list-style-type: none"> – faza wstępna: 1; – faza RCT: 2; • okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> – faza wstępna (leczenie ADA) 16 tyg.; – faza RCT (ADA vs PLC) 32 tyg.; – faza przedłużona maksymalnie do 224 tyg. <p><u>Interwencje w fazie wstępnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA +/- MTX: 24 mg/m² s.c. (maksymalnie 40 mg), co drugi tydzień, +/- MTX: ≥10 mg/m²/tydzień; • Podgrupa pacjentów leczonych MTX: otrzymywanie stabilnych dawek MTX ≥10 mg/m² przez okres 3 miesięcy przed skryningiem, kontynuacja leczenia MTX w tej samej dawce w czasie badania; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 4-17 lat; • Rozpoznanie MIZS z zajęciem wielu stawów zgodnie z kryteriami ACR, z początkiem choroby: uogólnionym (brak objawów ogólnych w ciągu 3 miesięcy przed kwalifikacją do badania), wielostawowym, nielicznostawowym; • Aktywna choroba w momencie skryningu definiowana jako ≥5 obrzękniętych stawów i ≥3 stawy z ograniczeniem ruchomości pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ; • Brak wcześniejszego leczenia MTX lub nieadekwatna odpowiedź na MTX lub nietolerancja MTX (ocena lekarza); • Pacjenci leczeni MTX musieli stosować stabilne dawki MTX ≥10 mg/m² BSA/tydzień przez minimum 3 miesiące przed skryningiem; • U pacjentów opornych na MTX – utrzymywanie się aktywnej choroby pomimo stosowania MTX przez 3 miesiące; • Brak stosowania innych przeciwreumatycznych LMPCh, w tym: penicylaminy, hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, soli złota (w postaci iniekcji lub doustnie), IVIG lub leków cytotoksycznych w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku; • U pacjentów stosujących LMPCh: aktywna choroba minimum 4 tygodnie przed washout LMPCh; • Brak dostawowych iniekcji GKS w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania; • Odpowiedni dostęp dożylny i hematokryt ≥24%; • Stosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez aktywnych seksualnie pacjentów; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z zaostrzeniem choroby definiowanym jako pogorszenie o ≥30% w min. 3 z 6 kategorii: całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza (skala VAS), całościowa ocena dobrostanu przez pacjenta/rodzica (skala VAS), liczba stawów z aktywnym zapaleniem (stawy z obrzękiem niespowodowanym przez deformację lub stawy bez obrzęków, z ograniczeniem ruchomości z towarzyszącym bólem i/lub tkliwością), stawy z ograniczeniem ruchomości biernej, ocena funkcjonowania wg CHAQ-DI, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego (stężenie CRP), w celu spełnienia kryteriów zaostrzenia pacjent mógł mieć poprawę o ≥30% w maksymalnie 1 z wymienionych kategorii, parametry porównywano ze stanem z początku 2. fazy badania (tydzień 16) – pacjenci nieleczeni MTX. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z zaostrzeniem choroby definiowanym jak wyżej – pacjenci leczeni MTX; • Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów ACR Pedi 30, 50, 70, 90 definiowaną jako poprawa o odpowiednio ≥30%, ≥50%, ≥70%, ≥90% w min. 3 z 6 wyżej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX: przerwanie stosowania MTX co najmniej 2 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki leku lub nigdy nie stosowano MTX. <p><u>Interwencja w fazie z randomizacją:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ADA: 24 mg/m² BSA s.c., 1 × tydzień, maksymalnie 40 mg/tydzień +/- MTX: kontynuacja dawkowania z pierwszej fazy badania; PLC: analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji +/- MTX: analogicznie jak w grupie interwencji. <p>Leczenie dozwolone: stabilne dawki NLPZ, niskie dawki GKS (≤0,2 mg prednizonu lub ekwiwalentu prednizonu/kg m.c./dzień, maksymalnie 10 mg/dziennie), leczenie przeciwbólowe (z wyjątkiem 12 godzin poprzedzających badanie stawów).</p> <p>Czas leczenia: do ukończenia badania lub do wystąpienia zaostrzenia choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Negatywny wynik testu ciążyowego u pacjentek po wieku pokwitania (wykonany w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku)Wiek od 2 do mniej niż 18 lat; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ciąża, karmienie piersią; Klasa czynnościowa IV wg kryteriów ACR; Klinicznie istotne odchylenia w parametrach hematologicznych, parametrach czynności nerek lub wątroby; Obecność aktywnego zakażenia; Przebyte w ostatnim czasie zakażenia wymagającego hospitalizacji; Niedawne otrzymanie żywych lub atenuowanych szczepionek; Wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi; Przebyte w ostatnim czasie leczenia lekami w trakcie badań, GKS (dostawowo, domięśniowo, dożylnie) oraz innymi lekami wymienionymi w kryteriach włączenia, <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Do fazy wstępnej (ADA) zakwalifikowano 171 chorych Do fazy randomizowanej włączono 133 pacjentów (77,8% z 171), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ADA: 68 (51,1%); PLC: 65 (48,9%). 	<p>wymienionych kategorii przy dopuszczalnym pogorszeniu o ≥30% w maksymalnie 1 kategorii, parametry porównywano ze stanem z początku 1. fazy badania (tydzień 0) – pacjenci nieleczeni MTX;</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów ACR Pedi 30, 50, 70, 90 definiowaną jak wyżej – pacjenci leczenia MTX; Bezpieczeństwo.
<p>Lovell 2000 NCT03780959 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen.</p>	<p>Międzynarodowe (USA oraz Kanada), wielośrodkowe (9), randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie porównujące ETA z PLC.</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: <i>superiority</i>; liczba ramion: <ul style="list-style-type: none"> – faza wstępna: 1; – faza RCT: 2; okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> – faza wstępna (leczenie ETA) 12 tyg.; – faza RCT (TOF vs PLC) 16 tyg.; <p><u>Interwencje w fazie wstępnej</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 4-17 lat; Diagnoza MIZS wg kryteriów ACR; Przebieg choroby z zajęciem wielu stawów; Utrzymywanie się aktywnej choroby, definiowanej jako ≥5 obrzękniętych stawów i ≥3 stawów z ograniczeniem ruchomości i towarzyszącym bólem i/lub tkliwością pomimo leczenia NLPZ i MTX (w niskich dawkach, ≥10 mg/m²/tydzień) wystarczająco długo, by ocenić powodzenie tego leczenia; Oporność lub nietolerancja MTX; Pacjenci nie mogli stosować przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania; Pacjenci nie mogli stosować MTX w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów z zaostrzeniem choroby, definiowanym jako pogorszenie o min. 30% w ≥3 z 6 z następujących kategorii: globalna ocena ciężkości choroby przez lekarza w skali VAS, globalna ocena samopoczucia przez pacjenta/rodzica w skali VAS, liczba stawów z aktywnym zapaleniem (staw z obrzękiem niespowodowanym deformacją lub z ograniczeniem ruchomości z towarzyszącym bólem i/lub tkliwością), liczba stawów z ograniczeniem ruchomości z towarzyszącym bólem i/lub tkliwością, ocena czynnościowa wg CHAQ, OB; w celu spełnienia kryteriów zaostrzenia pacjent mógł mieć poprawę o ≥30 % w maksymalnie 1 z 6 wymienionych kategorii;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept (ETA): 0,4 mg/kg s.c. 2 razy w tygodniu (maksymalnie 25 mg); <p><u>Interwencja w fazie z randomizacją:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ETA: pacjenci przydzieleni losowo do grupy ETA kontynuowali leczenie stosowane w trakcie fazy wstępnej badania; • pacjenci przydzieleni losowo do grupy PLC przerywali leczenie ETA i otrzymywali placebo dopasowane schematem dawkowania do otrzymywanego wcześniej ETA. <p>Wymagano zaprzestania stosowania MTX ≥ 14 dni przed oraz innych przeciwreumatycznych leków modyfikujących chorobę ≥ 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku.</p> <p>Leczenie dozwolone: stabilne dawki NLPZ, niskie dawki GKS: $\leq 0,2$ mg prednizonu/kg/dzień (maksymalnie 10 mg dziennie), leczenie przeciwbólowe było dozwolone z wyjątkiem okresu 12 godzin przed badaniem stawu.</p> <p>Leczenie niedozwolone: iniekcje GKS dostawowe lub do tkanek miękkich w okresie ≤ 1 miesiąca przed badaniem.</p> <p>Czas leczenia: do ukończenia badania lub do wystąpienia zaostrzenia choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Klasa czynnościowa IV wg ACR; • Brak możliwości przestrzegania ograniczeń dotyczących stosowania innych leków w trakcie badania; • Stosowanie iniekcji dostawowych GKS w ciągu ≤ 4 tygodni przed włączeniem do badania; • Klinicznie istotne nieprawidłowości: <ul style="list-style-type: none"> ○ Małopłytkowość (PLT $< 100\ 000/\text{mm}^3$), ○ Leukopenia (WBC $< 4000/\text{mm}^3$), ○ Neutropenia (neutrofile $< 1000/\text{mm}^3$), ○ Stężenie aminotransferaz $> 2 \times \text{GGN}$, ○ Stężenie bilirubiny w osoczu $> 2 \times \text{GGN}$, ○ Klirens kreatyniny < 90 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała i/lub GFR < 90 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała; • Zakażenie wirusem HIV, dodatni HbsAg lub dodatni HCV; • Obecne przeciwciała anty-dsDNA lub przeciwciała antykardiolipinowe; • Wcześniejsze leczenie przeciwciałami przeciwko TNF, CD4 lub DAB-IL-2; • Udział w badaniu oceniającym inne leczenie w ciągu ≤ 3 miesięcy przed włączeniem do badania; • Choroba współistniejąca, która mogłaby (w opinii badacza) wpłynąć na brak tolerancji badanego leku lub uniemożliwić pacjentowi przestrzeganie protokołu badania; • Historia chorób psychiatrycznych, która mogłaby zakłócać zdolność przestrzegania protokołu badania lub wyrażenia świadomej zgody; • Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków, która mogłaby wpłynąć na zdolność do przestrzegania protokołu badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Do fazy wstępnej (ETA) zakwalifikowano 69 chorych, w tym: Do fazy randomizowanej włączono 51 pacjentów (73,9% z 69), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETA: 25 (51,0%); • PLC: 26 (49,0%). 	<p>parametry porównywano do stanu z 90. dnia badania (moment randomizacji). W przypadku gdy stwierdzenie zaostrzenia oparte było na kategorii związanej z globalną oceną stanu pacjenta, wymagano zmiany o przynajmniej 2 jednostki (na skali 0-10).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie, definiowaną wg kryteriów JIA/ACR jako poprawa o $\geq 30\%$ w ≥ 3 z 6 wyżej wymienionych kategorii, przy dopuszczalnym pogorszeniu o $\geq 30\%$ w maksymalnie jednej z pozostałych kategorii; parametry porównywano do stanu wyjściowego w momencie włączania pacjenta do badania (przed pierwszą fazą); • Bezpieczeństwo.
<p>JUNIPERA Brunner 2023 NCT03031782</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe (w tym Polska), wielośrodkowe (29), randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie porównujące SEK z PLC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • liczba ramion: <ul style="list-style-type: none"> – faza wstępna: 1; – faza RCT: 2; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku od ≥ 2 do ≤ 18 lat; • Potwierdzona diagnoza (≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, z ang. enthesitis-related arthritis) lub młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów (mŁZS) wg zmodyfikowanych kryteriów ILAR; • Utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako ≥ 3 stawy z aktywnym zapaleniem (z obrzękiem lub bez obrzęku, ale ograniczeniem ruchomości z towarzyszącą tkliwością) w momencie włączenia do badania oraz ≥ 1 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby definiowanego wg kryteriów PRCSG/PRINTO jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w min. 3 z 6 kategorii: całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza (VAS 0-100 mm), całościowa ocena dobrego samopoczucia przez pacjenta/rodzica (VAS 0-100 mm), liczba stawów z aktywnym zapaleniem (z obrzękiem lub bez obrzęku, ale z ograniczeniem ruchomości z

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>– faza przedłużona:1</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: – faza wstępna (leczenie SEK) 12 tyg.; – faza RCT (TOF vs PLC) 92 tyg. <p><u>Interwencje w fazie wstępnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SEK w dawce:75 mg/0,5 ml lub 150 mg/1 ml (w zależności od masy ciała: <50 kg vs ≥50 kg) s.c. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, następnie co 4 tygodnie. <p><u>Interwencja w fazie z randomizacją:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SEK w dawce:75 mg/0,5 ml lub 150 mg/1 ml (w zależności od masy ciała: <50 kg vs ≥50 kg) s.c. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, następnie co 4 tygodnie; PLC analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji. <p><u>Interwencja w fazie przedłużonej</u></p> <p>SEK w dawce:75 mg/0,5 ml lub 150 mg/1 ml (w zależności od masy ciała: <50 kg vs ≥50 kg) s.c. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, następnie co 4 tygodnie.</p> <p>Leczenie dozwolone: stabilne dawki NLPZ, MTX (≤20 mg/m²/tydzień) z suplementacją kwasem foliowym/folinowym, sulfasalazyny (tylko pacjenci z ERA, ≤50 mg/kg/dziennie lub ≤3000 mg/dziennie – którekolwiek dawkowanie jest niższe), GKS doustne (ekwiwalent prednizonu w dawce ≤0,2 mg/kg/dziennie lub ≤10 mg/dziennie – którekolwiek dawkowanie jest niższe).</p> <p>Leczenie niedozwolone: inne leki biologiczne, leczenie niszczące komórki (w tym: leki anty-CD20, anty-CD4), konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (z wyjątkiem MTX i sulfasalazyny),</p>	<p>lokalizacja aktywnego zapalenia przyczepów ścięgniętych (w momencie włączenia do badania lub w udokumentowanej historii);</p> <ul style="list-style-type: none"> Nieadekwatna odpowiedź na ≥1 NLPZ stosowane przez ≥1 miesiąc i/lub przeciwreumatyczne ≥1 LMPCh przez ≥2 miesiące (lub nietolerancja takiego leczenia); Niestosowanie w trakcie badania innych leków modyfikujących przebieg choroby lub immunosupresyjnych niż dozwolone (w ustabilizowanym dawkowaniu): NLPZ (maksymalnie jeden NLPZ przez co najmniej tydzień przed pierwszą wizytą w trakcie trwania badania), MTX (maksymalnie 20 mg/m²/tydzień przez co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą wizytą w trakcie badania oraz suplementacja kwasem foliowym/folinowym), sulfasalazyny (tylko pacjenci z ERA, <50 mg/kg, maksymalnie 3000 mg/dziennie przez co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą wizytą), GKS doustne (ekwiwalent prednizonu w dawce <0,2 mg/kg/dziennie lub maksymalnie do 10 mg/dziennie – którekolwiek jest mniejsze, przez co najmniej 7 dni przed pierwszą wizytą w trakcie badania); Negatywny wynik testu QuantiFERON oraz próby tuberkulinowej (wymaganej u dziecka <5 r.ż. lub jeśli tak stanowią lokalne wytyczne), w przypadku dodatniego wyniku próby tuberkulinowej dopuszczano udział pacjenta w badaniu, jeśli dalsza diagnostyka pozwoliła wykluczyć obecność aktywnej gruźlicy; w przypadku obecności latentnej gruźlicy konieczne było włączenie leczenia zgodnego z lokalnymi wytycznymi na co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą wizytą w trakcie badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie leków będących w trakcie badań w czasie 4 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku przed rozpoczęciem badania, lub do czasu spodziewanego ustąpienia efektu farmakodynamicznego – najdłuższe kryterium; Historia reakcji nadwrażliwości na którykolwiek lek stosowany w badaniu lub substancje pomocnicze, lub grupy leków o podobnej budowie chemicznej; Niekontrolowana choroba zapalna jelit lub zapalenie błony naczyniowej oka; Otrzymywanie immunomodulujących leków biologicznych, w tym: inhibitorów TNF-α, kostymulantów limfocytów T, anty-IL6, anty-IL1, leków niszczących komórki (alemtuzumab, anty-CD4, anty-CD5, anty-CD3, anty-CD19), sekukinumabu lub innych leków biologicznych działających bezpośrednio na IL-17 lub na receptor IL-17 lub innych leków immunomodulacyjnych będących w trakcie badań; Stosowanie niebiologicznych LMPCh oprócz MTX i sulfasalazyny (dla pacjentów z ERA); Diagnoza podtypu MIZS innego niż zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych lub młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów; Stosowanie leków niezgodnych z protokołem badania; Stosowanie silnych opioidowych leków przeciwbólowych (o sile równej morfinie lub większej); Stosowanie GKS domięśniowo/dożylnie/dostawowo w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą w trakcie badania; 	<p>towarzystwą tkliwością i/lub bólem), liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ocena sprawności fizycznej wg CHAQ-DI, stężenie CRP; dopuszczono poprawę o >30% w maksymalnie jednej z pozostałych kategorii, parametry porównywano z początkiem fazy badania z randomizacją (12. tydzień) – cała populacja.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby definiowane jak wyżej – cała populacja; Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby definiowane jak wyżej – podgrupa pacjentów z mŁZS; Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR30/50/70/90/100 definiowana jako poprawa o odpowiednio ≥30%, ≥50%, ≥70%, ≥90%, ≥100% w min. 3 z 6 wyżej wymienionych kategorii, z dopuszczalnym pogorszeniem o >30% w maksymalnie jednej z kategorii, parametry porównywano z początkiem badania (1. tydzień) – cała populacja; Liczba pacjentów, u których wystąpiła nieaktywna choroba definiowana wg kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR-ID) jako: brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak zapalenia błony naczyniowej oka, stężenie CRP w normie (lub wzrost CRP nie jest związany z MIZS), całociowa ocena aktywności choroby wg lekarza ≤10 mm, czas trwania sztywności porannej (związany z MIZS) ≤15 min; Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie, definiowaną wg kryteriów JIA/ACR jako poprawa o ≥30% w ≥3 z 6 wyżej wymienionych kategorii, przy dopuszczalnym pogorszeniu o ≥30% w maksymalnie jednej z pozostałych kategorii; parametry porównywano do stanu wyjściowego w momencie włączenia pacjenta do badania (przed pierwszą fazą); Bezpieczeństwo,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>leflunomid, inne leki będące w trakcie badań, leki przeciwbólowe inne niż NLPZ, paracetamol, słabe opioidy, GKS dostawowo (w trakcie 4 tygodni przed włączeniem do badania oraz w czasie trwania pierwszej i drugiej fazy badania), GKS dożylnie lub domięśniowo, żywe szczepionki (w trakcie 6 tygodni przed rozpoczęciem badania i do 3 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku), retinoidy stosowane ogólnie lub miejscowo, fototerapia.</p> <p>Nie dozwolono modyfikacji dawkowania SEK, dopuszczano czasowe przerwanie leczenia w uzasadnionych sytuacjach występowania zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta, ponowne włączenie leku następowało na kolejnej wizycie po ustąpieniu zagrożenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywne lub nawracające zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, w tym zdiagnozowane zakażenie HIV, WZW B, WZW C; • Aktywna gruźlica lub gruźlica latentna przy braku możliwości lub chęci co najmniej 4 tygodniowego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia SEK; • Obecnie lub w historii: stwierdzenie nieprawidłowości w EKG mogących wskazywać na istotne ryzyko: klinicznie istotna arytmia (np. utrzymująca się tachykardia komorowa), klinicznie istotny blok przedsionkowo-komorowy stopnia II lub III (bez rozrusznika serca), zespół długiego QT w historii lub występowanie torsade de pointes w rodzinie; • Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią; • Pacjentki po wystąpieniu menarche (pierwszej miesiączki) niewyrażające zgody na antykoncepcję lub abstynencję seksualną; • Aktywne choroby autoimmunologiczne, inne niż ERA lub mŁZS, które mogą zakłócać ocenę skuteczności SEK; • Choroby metaboliczne, hematologiczne, nerek, wątroby, płuc, neurologiczne, endokrynologiczne, kardiologiczne, infekcyjne, układu żołądkowo-jelitowe, które mogą wpływać na osłabienie układu immunologicznego pacjenta lub wiązać się z wysokim ryzykiem przy udziale w badaniu; • Istotne klinicznie choroby, w tym niekontrolowane nadciśnienie lub niekontrolowana cukrzyca; • W historii: klinicznie istotna choroba wątroby lub uszkodzenie wątroby z nieprawidłowymi poziomami enzymów wątrobowych (wartości przekraczające 2×GGN); • Nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych w momencie skryningu: WBC <3000/μl, PLT <100000/μl, neutrofile <1500/μl lub Hb <8,5 g/dl; • Choroba limfoproliferacyjna lub choroba nowotworowa w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub raka skóry bez nawrotu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, oraz raka szyjki macicy in situ, lub nieinwazyjnych, usuniętych polipów jelita grubego); • Obecnie ciężka, postępująca lub niekontrolowana choroba uniemożliwiająca włączenie pacjenta do badania; • Brak możliwości lub chęci przebycia powtarzalnych wkluc (np. nieodpowiedni dostęp dożylny, zła tolerancja igieł); • Choroba (w tym psychiatryczna) wykluczająca możliwość przestrzegania protokołu badania; • Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w trakcie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • Planowane stosowanie żywych szczepionek w trakcie trwania badania lub w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Do fazy wstępnej (SEK) zakwalifikowano 86 chorych, w tym:</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CHERISH Brunner 2015 NCT03780959</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche Ltd.</p>	<p>Międzynarodowe (w tym Europa), wielośrodkowe (58), randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie porównujące TOC z PLC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • liczba ramion: <ul style="list-style-type: none"> – faza wstępna: 1; – faza RCT: 2; • okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> – faza wstępna (leczenie TOC) 18 tyg.; – faza RCT (TOC vs PLC) 24 tyg.; – faza przedłużona (TOC) 24 tyg <p><u>Interwencje w fazie wstępnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w otwartej (open label) fazie wstępnej (lead-in) badania (tyg. 0-16) pacjenci otrzymywali TOC w dawce 8 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. w zależności od masy ciała (1 faza badania). <p><u>Interwencja w fazie z randomizacją:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TOC: podawany dożylnie, IV, pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg dawka 8 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie (Q4W) TOC, pacjenci o masie ciała < 30 kg randomizacja w stosunku 1:1 do otrzymywania TOC 8 mg/kg mc. Q4W lub 10 mg/kg mc. Q4W; • PLC. <p>W otwartej fazie badania (tyg. 40-64) pacjenci otrzymywali tocilizumab w takiej samej dawce jaką otrzymywali w 1 fazie badania.</p> <p>Leki dozwolone: wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi. Dopuszczalne były stabilne dawki niesteroidowych leków</p>	<p>Do fazy randomizowanej włączono 75 pacjentów (87,2% z 69), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SEK: 37 (49,3%); • PLC: 38 (50,7%). <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 2 do ≤ 17 lat; • rozpoznanie MIZS, postaci wielostawowej (wMIZS) wg klasyfikacji ILAR, wMIZS z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (FR-) lub postać nielicznostawowa rozszerzająca MIZS; • czas trwania choroby > 6 miesięcy; • nieadekwatne odpowiedzi na metotreksat (MTX) lub nietolerancja MTX; • ≥ 5 aktywnych stawów, zdefiniowanych jako obecność obrzęku stawów (lub w przypadku braku obrzęku, stawów z ograniczeniem ruchów oraz bólem przy wykonywaniu ruchów i/lub tklivością przy palpacji), przy czym ograniczenie ruchów występowało w ≥ 3 aktywnych stawach; • Dopuszczano wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi, NLPZ w stabilnych dawkach, GKS w małych dawkach ($\leq 0,2$ mg/kg/d prednizonu; max 10 mg/dziennie); • włączano również pacjentów spełniających którekolwiek z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak leczenia metotreksatem (MTX) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową włącznie lub leczenie MTX przez ≥ 12 tygodni bezpośrednio przed wizytą wyjściową włącznie i leczenie w stabilnej dawce 10 do 20 mg/m² przez ≥ 8 tygodni przed wizytą wyjściową włącznie, wraz z kwasem foliowym lub kwasem folinowym, ○ brak leczenia doustnymi GKS podczas wizyty wyjściowej lub leczenie doustnymi GKS w stabilnej dawce przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową włącznie (≤ 10 mg/dobę lub $\leq 0,2$ mg/kg/dobę), ○ brak leczenia NLPZ na początku badania lub brak leczenia > 1 rodzaju NLPZ w stabilnej dawce (mniejszej lub równej zalecanej dawce dziennej) przez ≥ 2 tygodnie przed wizytą wyjściową i łącznie z nią, ○ brak wcześniejszego leczenia lekami biologicznymi lub przerwanie wcześniejszego leczenia lekami biologicznymi w okresie: anakinra ≥ 1 tydzień; etanercept ≥ 2 tygodnie; rilonacept ≥ 5 tygodni; infliksymab lub adalimumab ≥ 8 tygodni; abatacept ≥ 12 tygodni; kanakinumab ≥ 20 tygodni, przed wizytą kontrolną i włącznie z nią, ○ kobiety w wieku rozrodczym stosujące wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas całego badania i do 12 tygodni po ostatnim podaniu leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cięża lub karmienie piersią; • Klasa funkcjonalna IV według kryteriów ACR; • Dostawowe wstrzyknięcie kortykosteroidu w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania; • Klinicznie istotne odchylenia od normy, zdefiniowane jako: 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników z nawrotem choroby w części randomizowanej. <p>Nawrót choroby został zdefiniowany jako co najmniej 30% pogorszenie w trzech z sześciu kryteriów JRA Core Set oraz $\geq 30\%$ poprawa w jednym lub mniej z tych sześciu kryteriów oraz aktywne zapalenie w co najmniej dwóch stawach</p> <p>Kryteria JRA Core Set obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ocena globalna ciężkości choroby przez lekarza oceniana na skali wizualnej (VAS) od 0 (bezobjawowy) do 10 (ciężkie objawy), ○ Ocena ogólnego samopoczucia pacjenta/rodzica oceniana na skali VAS od 0 (bezobjawowy) do 10 (ciężkie objawy), ○ Liczba aktywnych stawów, ○ Liczba stawów z ograniczeniem ruchu (LOM) oraz z bólem, tklivością lub oboma, ○ Domena niepełnosprawności w Kwestionariuszu Oceny Zdrowia Dzieciństwa (CHAQ), ○ Szybkość opadania krwinek czerwonych (ESR). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do nawrotu w fazie RCT; • Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykoidy (GKS) w małych dawkach ($\leq 0,2$ mg/kg/dobę prednizonu; maksimum dobowe 10 mg) oraz metotreksat (10-20 mg/m² pc./tydzień).</p>	<ul style="list-style-type: none"> o małopłytkowość; liczba płytek krwi < 100 000/ mm³, o leukopenia; całkowita liczba białych krwinek < 4000 komórek/mm³, o neutropenia; liczba neutrofilii < 1000 komórek/mm³, o poziom aminotransferaz wątrobowych > dwukrotnie wyższy od górnej granicy normy (GGN), o stężenie bilirubiny w surowicy > 2 razy GGN, o klirens kreatyniny < 90 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (BSA) i/lub współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) < 90 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, o znany ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), dodatni wynik antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub dodatni wynik testu na wirusowe zapalenie wątroby typu C, o obecne przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu (dsDNA) lub przeciwciała przeciwko kardiolipinom; <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniej otrzymywane przeciwciała przeciwko TNF, przeciwciała przeciwko klastrowi różnicowania (CD)4 lub białko fuzyjne interleukiny błonkowej (IL)-2 (DAB-IL-2); • Udział w badaniu badanego leku lub leku biologicznego wymagającego świadomej zgody w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; • Każdy współlistniejący stan chorobowy, który w opinii badacza zagroziłby zdolności pacjenta do tolerowania badanego leku lub uniemożliwiłby pacjentowi współpracę zgodnie z protokołem. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Do fazy wstępnej (TOC) zakwalifikowano 188 chorych, w tym: Do fazy randomizowanej włączono 166 pacjentów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOC: 82 (49,4%); • PLC: 84 (50,6%). 	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań, a także pozostałych opracowań znajduje się w rozdziale 16.9 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook (Risk of Bias 2)

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu
JIA-I (TOF)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Lovell 2000* (ETA)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Lovell 2008* (ADA)	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	nieznane
JUNIPERA** (SEK)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
CHERISH* (TOC)	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane

* na podstawie AWA OT.4331.9.2018

** na podstawie AWA OT.4231.63.2022

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego w badaniu JIA-I jako niskie we wszystkich domenach.

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w pozostałych badaniach.

Badania dla etanerceptu oraz tocilizumabu charakteryzowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego, natomiast dla adalimumabu i sekukinumabu nieznanym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Ocena skuteczności tofacytynibu w porównaniu do placebo mogła być zaburzona w związku z tym, że u dużego odsetka pacjentów z grupy placebo w fazie badania z randomizacją zaobserwowano zaostrenie choroby, co wiązało się z natychmiastowym zakończeniem otrzymywania placebo oraz rozpoczęciem leczenia tofacytynibem open-label”.
- „W badaniu JIA- I populacja pacjentów z mŁZS była mało liczna (do badania włączono 20 chorych, a po fazie wstępnej randomizacji poddano TOF N = 9 vs PBO N = 7. Ocena w tej podgrupie miała charakter eksploracyjny, ale wyniki były spójne z innymi postaciami MZIS. Ograniczenie to dotyczy także badania dla jedynego komparatora w tej podgrupie – sekukinumabu, w badaniu JUNIPERA uwzględniono w fazie wstępnej 34 z mŁZS, a randomizacji poddano 15 vs 16”.
- „W badaniu Kostik 2022 uczestniczył także jeden chory z ERA (zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, z ang. enthesitis-related arthritis), a w Rahman 2022 u 10 z 30 włączonych występowało ERA, ale w tym przypadku podano także wyniki w podgrupach”.
- „W badaniu JIA-I nie było możliwe wykrycie rzadkich zdarzeń niepożądanych z powodu stosunkowo niewielkiej liczebności grup chorych biorących udział w badaniu oraz niewystarczająco długiego okresu obserwacji. Długoterminowe bezpieczeństwo pacjentów leczonych tofacytynibem, biorących wcześniej udział w innych badaniach oceniających tofacytynib, w tym pacjenci z badania JIA-I, jest oceniane w badaniu w toku: NCT01500551. Ponadto tofacytynib jest lekiem stosowanym już w wielu programach lekowych, o znanym profilu bezpieczeństwa”.
- „Część informacji z badania JIA-I (wyniki dotyczące skuteczności w wyróżnionych podgrupach) nie pochodzi z publikacji pełnotekstowej, ale z doniesień konferencyjnych”.
- „W badaniu CHERISH w przypadku pacjentów poniżej 30 kg zastosowano 2 dawki tocilizumabu – 8 mg/kg oraz 10 mg/kg, biorąc pod uwagę zapisy rejestracyjne dawka 10 mg/kg była prawidłowa, natomiast 35/188 (18,6%) włączonych wyjściowo otrzymywało zbyt niską dawkę leku”.
- „W badaniu CHERISH ocena skuteczności tocilizumabu w porównaniu do placebo może być zaburzona z powodu specyficznej metodyki badania – w fazie wstępnej badania wszyscy pacjenci otrzymywali tocilizumab, a biorąc pod uwagę czas trwania fazy withdrawal oraz długość trwania odpowiedzi na leczenie tocilizumabem (dawkowanie co 4 tygodnie), efekt leku stosowanego w fazie wstępnej mógł utrzymywać się po zakończeniu tej fazy badania w grupie placebo i wpływać na aktywność choroby”.

w czasie trwania fazy z randomizacją. Podobne ograniczenie może dotyczyć sekukinumabu (także dawkowanie co 4 tygodnie) oraz w mniejszym stopniu pozostałych ocenianych leków biologicznych – adalimumabu (dawkowanie co tygodnie) i etanerceptu (dawkowanie 2 razy w tygodniu)”.

- „W badaniu Lovell 2000 szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa nie zostały przedstawione w publikacji, a jedynie na stronie clinicaltrials.gov. Na stronie nie podano danych o częstości występowania AEs ogółem, a jedynie o częstości występowania zdarzeń niepożądanych określonych jako inne, nie uwzględniające ciężkich (serious) AEs (te dane uwzględniono w porównaniu pośrednim jako najbardziej zbliżone do definicji AEs ogółem uwzględnionych w porównaniu ze strony próby JIA-I)”.
- „W publikacji Lovell 2008 dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono jako liczbę zdarzeń niepożądanych przypadającą na osoborok, w związku z czym nie było możliwe ich wykorzystanie w porównaniu pośrednim (w badaniu JIA-I podano jedynie odsetki pacjentów, u których odnotowano AE). Informacje o odsetku osób, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane dla badania Lovell 2008 podano na stronie clinicaltrials.gov. Nie podano częstości występowania AEs ogółem, a jedynie częstość występowania zdarzeń niepożądanych określonych jako inne, nie uwzględniające ciężkich (serious) AEs (te dane uwzględniono w porównaniu pośrednim jako najbardziej zbliżone do definicji AEs ogółem uwzględnionych w porównaniu ze strony badania JIA-I)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Między badaniami występowały różnice w zakresie kryteriów włączenia. Zestawienie różnic między kryteriami włączenia a zapisami programu lekowego przedstawiono w AKL wnioskodawcy w tab. 47 (str. 127-130).

Ocena skuteczności leczenia we wnioskowanym programie lekowym ma miejsce po 12 miesiącach (ACR 50), natomiast w badaniu JIA-I dokonano oceny po 26 tyg fazy randomizowanej. Mając na uwadze również fazę wstępną, która trwała 18 tyg, łączny czas obserwacji pacjentów stosujących TOF (którzy stosowali TOF również w fazie randomizowanej) wynosił 44 tyg.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Badanie JIA-I, podobnie jak badania włączone dla komparatorów miały charakter withdrawa, po fazie wstępnej randomizacji (do kontynuacji ocenianej interwencji lub przerwania leczenia i otrzymywania placebo) poddawano pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej odpowiedź JIA/ACR30 – odpowiada to zapisom programu lekowego, gdzie brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (± 1 miesiąc) terapii daną substancją czynną, stanowi kryterium przerwania leczenia (adekwatną odpowiedź na leczenie definiuje się jako poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego (czyli Pedi ACR) u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów)”.
- „Badania uwzględnione w porównaniu różniły się okresem obserwacji pacjentów biorących udział w badaniu oraz czasem ekspozycji chorych na badany lek, co mogło mieć wpływ na uzyskiwanie różnych wyników. Czas trwania leczenia w fazie wstępnej oraz w fazie z randomizacją w badaniu JIA-I wynosił 18 + 26 tygodni, a dla porównywanych badań: JUNIPERA: 12 + maksymalnie do 92 tygodni, Lovell 2000: 12 + 16 tygodni, DE038: 16 + 32 tygodni, CHERISH: 16 + 24 tygodni. W przypadku leków biologicznych, zwłaszcza stosowanych co 4 tygodnie dłuższy okres obserwacji był konieczny do zaniku w grupie placebo efektu leku podawanego w fazie wstępnej”.
- „W porównaniu pośrednim TOF vs SEK wykonanym na podstawie danych z badań odpowiednio: JIA-I i JUNIPERA dla pacjentów z MŁZS możliwe było tylko porównanie ryzyka zaostrzeń choroby. Dlatego dodatkowo celem oceny większej liczby punktów końcowych (efektywność kliniczna tofacytynibu była spójna we wszystkich podtypach MIZS) wykonano dodatkowe porównanie w zakresie populacjach ogólnych pacjentów biorących udział w badaniach, które obejmowały inne podtypy MIZS. W badaniu JIA-I byli to pacjenci z MIZS o przebiegu wielostawowym (początek wielostawowy, nielicznostawowy rozszerzający, uogólniony), a w badaniu JUNIPERA – pacjenci z MŁZS oraz ERA. Podobnie porównawcza ocena bezpieczeństwa z SEK była możliwa tylko w pełnej populacji obu badań”.
- „Definicje istotnych punktów końcowych dotyczących skuteczności były w większości identyczne w analizowanych badaniach – w porównaniu uwzględniono ryzyko zaostrzeń choroby oraz prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg ACR, definiowanych na podstawie zestawu sześciu parametrów. Wśród parametrów uwzględnianych w badaniach JUNIPERA oraz DE038 jako parametr laboratoryjny oceny stanu zapalnego wykorzystano stężenie CRP, a nie jest w badaniu JIA-I oraz

pozostałych porównywanych badaniach – OB. Jednak nie wydaje się, aby miało to znaczący wpływ na wiarygodność porównania, z uwagi na to, że stanowi to jeden element złożonej definicji punktu końcowego”.

- „Porównanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzono w zakresie ograniczonym przez dostępność danych. W każdej z analiz porównano częstość występowania AEs, SAEs oraz zakażeń górnych dróg oddechowych, co stanowiło punkty istotne z klinicznego punktu widzenia, mogące dobrze świadczyć o ogólnym profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii. Dla badania Lovell 2000 oraz badania DE038 nie przedstawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jedynie częstość zdarzeń niepożądanych innych (nie uwzględniając ciężkich zdarzeń niepożądanych) i te dane porównano z częstością występowania AEs ogółem z badania JIA-I. W niektórych analizach porównano także częstość występowania ciężkich zakażeń czy zakończenia leczenia z powodu AEs, jednak dane te nie były dostępne dla wszystkich komparatorów”.
- „Występowały różnice pomiędzy badaniami dotyczące leczenia dodatkowego stosowanego przez pacjentów w trakcie leczenia, które nie zostały uwzględnione w analizach statystycznych. W badaniu JIA-I metotreksat należał do leków dozwolonych w trakcie badania (w dawce ≤ 25 mg/tydzień lub ≤ 20 mg/m²/tydzień). W momencie rozpoczęcia badania był stosowany przez 65% pacjentów. W badaniu Lovell 2000 wymagano zaprzestania stosowania MTX co najmniej 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku, w związku z czym w trakcie badania żaden pacjent nie stosował MTX. W pozostałych badaniach uwzględnionych w porównaniu leczenie MTX było dozwolone”.
- „W badaniach włączonych do porównania pośredniego odnośnie do zgodności z kryteriami programu lekowego można stwierdzić, że wiek był zgodny dla TOF, ETA i TOC, natomiast zbyt zawężony dla ADA (włączano od 4 lat) oraz zbyt szeroki dla SEK (rejestracja od 6 r.ż.). Do badań włączono pacjentów ogólnie definiowanych jako postać wielostawowa, w tym z początkiem uogólnionym (w przeszłości), to chorzy ci nie wykazywali aktualnie objawów systemowych i musieli spełniać warunek liczby zajętych stawów (podgrupy te były stosunkowo nieliczne w badaniach). Odnośnie do liczby zajętych stawów (także w przypadku mŁZS) zarówno kryteria włączenia jak i charakterystyki wyjściowe wskazywały na spełnienie kryteriów programu lekowego. Podobnie można wnioskować odnośnie do kryteriów aktywności choroby, choć nie wszystkie wymagania programu lekowego odzwierciedlone były w kryteriach włączenia, to na ich spełnienie wskazują charakterystyki wyjściowe (punktacja oceny przez lekarza i pacjenta, aktywność choroby w skali JADAS, markery stanu zapalnego). W badaniach wymagano aktywności choroby pomimo leczenia LMPCh, kryteria włączenia w połączeniu z charakterystykami wyjściowymi (stosowanie leczenia towarzyszącego, wcześniejsze leczenie i czas trwania choroby) wskazują, że warunek ten był spełniony”.

W części przeprowadzonych analiz porównywane grupy chorych były mało liczne, co utrudniało interpretację.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wnioskodawca nie przedstawił oceny jakości badań w skali Risk of Bias 2 (Cochrane) z wyjątkiem badania JIA-I (dla tofacytynibu).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach randomizowanych było występowanie zaostrzeń choroby (występowały nieznaczne różnice w definicjach) w fazie randomizowanej, z wyjątkiem badania JUNIPERA, gdzie było drugorzędowym punktem końcowym (pierwszorzędowym był czas do wystąpienia zaostrzenia choroby).

W ramach wszystkich uwzględnionych porównań stosowanie interwencji aktywnej wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby względem PLC. Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zaostrzeń choroby między TOF a porównywanymi interwencjami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ryzyko zaostrzeń choroby – porównanie pośrednie

Populacja	Okres obserwacji		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	TOF	Komparator		
TOF vs ADA				
Ogólna	26 tyg.	32 tyg.	0,94 (0,55; 1,62)	0,04 (-0,18; 0,27)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX			1,05 (0,52; 2,12)	0,09 (-0,20; 0,37)
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX			0,72 (0,30; 1,74)	-0,11 (-0,50; 0,28)
TOF vs ETA				
Ogólna	26 tyg.	16 tyg.	1,59 (0,73; 3,47)	0,29 (0,01; 0,57)
TOF vs TOC				
Ogólna	26 tyg.	24 tyg.	1,04 (0,57; 1,90)	-0,01 (-0,22; 0,20)
TOF vs SEK				
mŁZS	26 tyg.	92 tyg.	0,98 (0,21; 4,54)	-0,04 (-0,59; 0,51)
Ogólna			1,13 (0,54; 2,35)	0,05 (-0,22; 0,31)

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w ramach odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR (odpowiedzi w skali ACR 30 oraz ACR 50 stanowią kryteria oceny skuteczności leczenia odpowiednio po 3 oraz 12 miesiącach we wnioskowanym programie lekowym).

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR w populacji ogólnej – porównanie pośrednie

Populacja	Okres obserwacji		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	TOF	Komparator		
JIA/ACR 30				
TOF vs ADA	26 tyg.	32 tyg.	0,88 (0,55; 1,42)	-0,01 (-0,24; 0,22)
TOF vs ETA		16 tyg.	0,65 (0,35; 1,22)	-0,22 (-0,50; 0,07)
TOF vs TOC		24 tyg.	1,10 (0,76; 1,59)	0,04 (-0,18; 0,25)
TOF vs SEK		92 tyg.	1,09 (0,74; 1,61)	-0,01 (-0,25; 0,24)
JIA/ACR 50				
TOF vs ADA	26 tyg.	32 tyg.	0,85 (0,52; 1,38)	-0,04 (-0,27; 0,19)
TOF vs ETA		16 tyg.	0,45 (0,20; 1,01)	-0,29 (-0,58; -0,01)
TOF vs TOC		24 tyg.	1,00 (0,68; 1,48)	-0,02 (-0,23; 0,20)
TOF vs SEK		92 tyg.	1,12 (0,73; 1,71)	0,03 (-0,23; 0,29)
JIA/ACR 70				
TOF vs ADA	26 tyg.	32 tyg.	0,72 (0,40; 1,29)	-0,11 (-0,34; 0,12)
TOF vs ETA		16 tyg.	0,64 (0,24; 1,69)	-0,08 (-0,37; 0,22)
TOF vs TOC		24 tyg.	0,95 (0,59; 1,53)	-0,06 (-0,28; 0,16)
TOF vs SEK		92 tyg.	0,93 (0,53; 1,65)	-0,07 (-0,35; 0,20)

Populacja	Okres obserwacji		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	TOF	Komparator		
JIA/ACR 90				
TOF vs ADA	26 tyg.	32 tyg.	1,02 (0,47; 2,20)	0,00 (-0,22; 0,21)
TOF vs TOC		24 tyg.	0,84 (0,41; 1,72)	-0,08 (-0,29; 0,12)
TOF vs SEK		92 tyg.	1,28 (0,61; 2,69)	0,02 (-0,24; 0,29)

W ramach AKL wnioskodawcy oceniono także odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR, dla porównania TOF vs SEK, a także prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby dla porównań TOF vs TOC oraz TOF vs SEK. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Szczegóły w AKL wnioskodawcy w rozdz. 8.6 oraz 8.7.

Dodatkowo w ramach AKL wnioskodawca przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania TOF vs PLC na podstawie randomizowanego badania JIA-I.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania TOF z ADA, ETA, TOC oraz SEK w zakresie występowania AE's, SAE's, zakończenia leczenia z powodu AE's, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz ciężkich zakażeń. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej – porównanie pośrednie

Populacja	Okres obserwacji		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	TOF	Komparator		
AE's				
TOF vs ADA	26 tyg.	32 tyg.	0,91 (0,67; 1,23)	-0,06 (-0,27; 0,15)
TOF vs ETA		16 tyg.	0,63 (0,38; 1,04)	-0,27 (-0,55; 0,02)
TOF vs TOC		24 tyg.	1,09 (0,85; 1,41)	0,06 (-0,12; 0,25)
TOF vs SEK		92 tyg.	0,87 (0,67; 1,13)	-0,12 (-0,33; 0,08)
SAE's				
TOF vs ADA	26 tyg.	32 tyg.	0,25 (0,01; 4,61)	-0,04 (-0,12; 0,04)
TOF vs ETA		16 tyg.	0,16 (0,00; 8,08)	-0,05 (-0,16; 0,06)
TOF vs TOC		24 tyg.	0,49 (0,03; 8,48)	-0,01 (-0,08; 0,06)
TOF vs SEK		92 tyg.	0,04 (0,00; 1,77)	-0,15 (-0,27; -0,02)
Zakończenie leczenia z powodu AE's				
TOF vs TOC	26 tyg.	24 tyg.	0,49 (0,03; 8,48)	-0,01 (-0,08; 0,06)
TOF vs SEK		92 tyg.	1,30 (0,25; 6,85)	-0,08 (-0,26; 0,10)
Zakażenia górnych dróg oddechowych				
TOF vs ADA	26 tyg.	32 tyg.	1,19 (0,38; 3,72)	0,02 (-0,14; 0,18)
TOF vs ETA		16 tyg.	0,54 (0,15; 1,96)	-0,20 (-0,46; 0,05)
TOF vs TOC		24 tyg.	0,71 (0,11; 4,49)	0,02 (-0,10; 0,13)
TOF vs SEK		92 tyg.	1,36 (0,37; 5,02)	0,04 (-0,16; 0,23)

Populacja	Okres obserwacji		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	TOF	Komparator		
Ciężkie zakażenia				
TOF vs ADA	26 tyg.	32 tyg.	0,20 (0,00; 12,02)	-0,03(-0,09; 0,03)
TOF vs TOC		24 tyg.	0,33 (0,00; 22,01)	-0,01 (-0,06; 0,03)

W doniesieniu konferencyjnym *Brunner 2020* długookresową ocenę chorych leczonych tofacytynibem, którzy uczestniczyli w próbie I fazy NCT01513902 oraz badaniu *JIA-I*. Po około 66 miesiącach obserwacji (5,5 lat) jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 160 (71,7%) pacjentów, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15 (6,7%) chorych, natomiast 13 (5,8%) pacjentów zakończyło leczenie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (według preferowanych terminów MedDRA) były: infekcje górnych dróg oddechowych (16,1% chorych), zaostrzenia MIZS (8,5% chorych) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (8,5% chorych). U 5 (2,2%) chorych odnotowano ciężkie zakażenia. U 2 (0,9%) pacjentów stwierdzono przypadki półpaśca: jeden z nich nie był ciężki, natomiast drugi przypadek był ciężki i został sklasyfikowany jako zakażenie oportunistyczne. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych obserwowano rzadko ($\leq 2,7\%$).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do AKL wnioskodawcy włączono także 2 publikacje przedstawiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Kostik 2022, Rahman 2022), a także przegląd systematyczny bez metaanalizy Golhen 2022.

Kostik 2022

Badanie Kostik 2022 to retrospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne badanie, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności tofacytynibu u pacjentów chorych na MIZS. Głównym punktem końcowym w badaniu Kostik 2022 była odpowiedź na leczenie tofacytynibem. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa została wykonana w populacji pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni tofacytynibem przez okres czasu dłuższy niż 6 miesięcy.

Do badania włączono 15 pacjentów z MIZS.

Wynik leczenia w ocenie lekarza klasyfikowano jako odpowiedź całkowitą (CR) – brak aktywności choroby (wg kryteriów Wallace'a), częściowa odpowiedź (PR) – znaczna poprawa objawów i aktywności choroby, lub brak odpowiedzi (NR) – brak zmian w aktywności choroby.

U 7 chorych (46,7%) wystąpiła odpowiedź całkowita (CR), 5 (33,3%) miało odpowiedź częściową (PR), a u 3 (20%) obserwowano brak odpowiedzi (NR) i u nich tofacytynib został zakończony. U 1 pacjenta z częściową odpowiedzią doszło do zmiany leczenia na sekukinumab.

Ponadto odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie liczby zajętych stawów ($p = 0,013$), poprawę na skali VAS w ocenie lekarza ($p = 0,003$) i pacjenta ($p = 0,008$), zmniejszenie aktywności choroby ocenianej skalą JADAS-71 ($p = 0,003$) oraz zmniejszenie dawki kortykosteroidów ($p = 0,003$).

Spośród wszystkich 24 pacjentów włączonych do badania (MIZS, młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe oraz niezróżnicowane układowe choroby autozapalne) u 4 wystąpiły działania niepożądane niewymagające przerwania leczenia: podwyższenie enzymów wątrobowych ($n = 2$), hipercholesterolemia ($n = 1$), zapalenie węzłów chłonnych ($n = 1$). U żadnego nie wystąpiły ciężkie zakażenia, w tym w okresie obserwacji nie zaobserwowano przypadków nowego zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV).

Rahman 2022

Badanie Rahman 2022 to prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające leczenie tofacytynibem u chorych z postacią wielostawową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS).

Celem badania Rahman 2022 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu (TOF) wśród pacjentów z wielostawową postacią MIZS. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w 6, 12 i 24 tyg. Do próby włączono 30 chorych.

Po rozpoczęciu terapii tofacytynibem wartość początkowa całkowitej oceny aktywności choroby przez lekarza wynosiła średnio 4,88, a po 6 tygodniach terapii spadła do średnio 1,25, co stanowiło poprawę o 74,38%. Poprawę obserwowano również w kolejnych tygodniach: o 91,80% w 12 tygodniu i o 97,13% w 24 tygodniu. Poprawa w zakresie liczby aktywnych stawów wyniosła odpowiednio 85,29%, 94,98% i 97,49%. Poprawa wszystkich parametrów była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Przez cały okres badania wśród chorych istotnie zmniejszało się stężenie białek ostrej fazy o około 70% w 6 tygodniu. Podobnie jak w przypadku poprzednich parametrów, odnotowano dalszą poprawę po 12 i 24 tygodniach terapii. Odnotowano istotną redukcję aktywności choroby w skali JADAS 27 wynoszącą odpowiednio 83,37%, 91,25% i 96,16% w 6, 12 i 24 tygodniu.

Dawka prednizolonu została znacznie zmniejszona od momentu rozpoczęcia leczenia do 6 i 12 tygodnia, natomiast w 24 tygodniu zaprzestano jego stosowania. Istotna poprawa wyniku w skali JADAS 27 w była obecna we wszystkich podtypach choroby, z wyjątkiem nielicznostawowego rozszerzającego MIZS (spójne liczbowo wyniki, ale w tej podgrupie było tylko 2 chorych).

W badaniu obserwowano znaczące zmniejszenie średniego wskaźnika sedymentacji erytrocytów, a także nieznacznie i nieistotnie klinicznie średniego odsetka neutrofilii oraz średniej liczby płytek krwi, podczas gdy średnie wartości poziomu hemoglobiny (Hb), ilości białych krwinek ogółem, ALT w surowicy i kreatyniny w surowicy nie uległy istotnej zmianie. Odnotowano również istotne zwiększenie średniego odsetka limfocytów.

U 10 (37%) pacjentów wystąpiły niewielkie działania niepożądane, takie jak ból głowy, wymioty, niedokrwistość i podwyższenie aktywności ALT w 6 tygodniu leczenia tofacytynibem. Wszystkie działania niepożądane stopniowo zmniejszały się i ostatecznie ustabilizowały się, z wyjątkiem niedokrwistości, która wzrosła z 3,7% w 6 tygodniu do 7,4% w 24 tygodniu obserwacji.

Golhen 2022

Autorzy przeglądu przeszukali bazę danych: PubMed oraz clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, abstrakty konferencyjne (ACR, EULAR, PRES, ISSAID), dane ze stron EMA, FDA.

Włączono 9 badań RCT dotyczących skuteczności oraz 12 dotyczących bezpieczeństwa (w tym JIA-I).

Wyniki dot. skuteczności TOF przytoczono na podstawie badania JIA-I (nie zostały uwzględnione w ocenie skuteczności ze względu na typ badania). Wskazano istotną przewagę TOF nad PLC w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR 50 RR = 1.57 (95% CI: 1,16; 2,13) w 44 tyg badania (18 tyg fazy wstępnej + 26 tyg fazy RCT).

W analizie bezpieczeństwa nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń. Ogółem, w większości badań, odnotowano częstsze występowanie zakażeń w grupach interwencji, jednak leczenie ocenianymi lekami było ogółem bezpieczne. Nie analizowano długoterminowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa.

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

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie informacji dot. produktu leczniczego Xeljanz.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wnioskodawca nie odnalazł komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wskazaniu MIZS. Odnaleziono 6 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Xeljanz w innych wskazaniach (URPL 2023):

27 marca 2019 – komunikat o przyjęciu zgłoszenia o zaobserwowaniu istotnie większego ryzyka zatorowości płucnej oraz śmiertelności u pacjentów z RZS otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę biorących udział w badaniu A3921133

28 maja 2019 – komunikat zalecający ograniczenie stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zatorowości płucnej na podstawie zgłoszenia z badania A3921133

24 marca 2021 – komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia o stwierdzeniu zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów złośliwych (z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry) pod-czas stosowania tofacytynibu w porównaniu do inhibitorów TNF-alfa u pacjentów z RZS na pod-stawie wstępnych wyników z badania A3921133)

6 lipca 2021 – komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ograniczeń w stosowaniu tofacytynibu w związku ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów złośliwych występujących pod-czas stosowania tofacytynibu stwierdzonym na podstawie wyników zakończonego badania klinicznego (badanie A3921133)

19 listopada 2019 – informacja Prezesa Urzędu dotycząca decyzji EMA w sprawie ograniczeń i środków ostrożności koniecznych przy stosowaniu tofacytynibu u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepów
15 marca 2023 – komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ograniczeń i środków ostrożności koniecznych przy stosowaniu inhibitorów kinaz janusowych, w tym tofacytynibu w związku ze stwierdzonym zwiększeniem częstości występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej i śmiertelności (zaobserwowanych u pacjentów z RZS).

Analitycy Agencji w ramach przeprowadzonego wyszukiwania komunikatów na stronie URPL (dnia 22.05.2024 r.) odnaleźli dodatkowo komunikat z dnia 24.03.2023 r. dotyczący wstępnych wyników badania klinicznego dotyczącego zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów złośliwych (z wyłączeniem NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa.

W komunikacie wskazano, iż „Wstępne dane z ukończonego badania klinicznego prowadzonego z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (A3921133) sugerują zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) oraz nowotworów złośliwych [z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (ang. non-melanoma skin cancer, NMSC)] podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorem TNF-alfa.

Obecnie EMA prowadzi dalszą ocenę danych z badania A3921133 i ich potencjalny wpływ na Charakterystykę produktu leczniczego Xeljanz.

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Xeljanz

Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie płuc, grypa, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: limfopenia, niedokrwistość;
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, nieżyt błony śluzowej żołądka, niestrawność;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, trądzik;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk obwodowy;
- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

„Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi przy stosowaniu Xeljanz (występujących nawet u 1 na 10 pacjentów) są: ból głowy, zakażenia oraz stany zapalne nosa i gardła, biegunka, nudności oraz nadciśnienie tętnicze. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to zapalenie płuc, lipodystrofia (zapalenie tkanki łącznej), półpasiec, zakażenia układu moczowego, zapalenie uchyłków, zapalenie wyrostka robaczkowego oraz infekcje oportunistyczne, które mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami układu odporności. Nie wolno stosować produktu Xeljanz u pacjentów z aktywną gruźlicą, ciężkimi zakażeniami lub infekcjami oportunistycznymi, a także u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u kobiet w ciąży lub karmiących piersią”.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki AKL wnioskodawcy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania TOF z ADA, ETA, TOC oraz SEK, zarówno w ramach oceny skuteczności leczenia, jak i bezpieczeństwa.

Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak przedstawienia wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z przetrwałą nielicznostawową postacią MIZS (ze względu na brak danych klinicznych) – produkt leczniczy Xeljanz byłby stosowany w tej populacji off-label.

Ponadto wnioskodawca zwrócił także uwagę, iż „postać nielicznostawową przetrwała jest objęta refundacją w ramach PL w przypadku pozostałych leków stanowiących komparatory w niniejszym raporcie (adalimumab, etanercept, tocilizumab), mimo iż leki te podobnie jak tofacytynib, nie mają rejestracji w takiej postaci choroby”.

Należy także zwrócić uwagę, na brak alternatywnego aktywnego leczenia u pacjentów w wieku 2-5 lat z mŁZS w ramach programu lekowego. Leczenie sekukinumabem możliwe jest u pacjentów od 6 r.ż. Ze względu na brak danych nie było możliwe przedstawienie wyników dla porównania TOF z PLC u pacjentów z mŁZS. W AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.4.7. przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z mŁZS, bez podziału na kategorie wiekowe (do badania JIA-1 nie włączono żadnego pacjenta w wieku 2-5 lat z mŁZS). W raporcie EMA nie odniesiono się do subpopulacji pacjentów w wieku 2-5 lat z mŁZS.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na heterogeniczność badań włączonych do AKL wnioskodawcy, w szczególności na różnice w czasie obserwacji (JIA-1: 26 tyg., DE-38: 32 tyg., Lovell 2000: 16 tyg., JUNIPERA: 92 tyg., CHERISH: 24 tyg.), a także kryteriach włączenia oraz definicjach punktów końcowych między badaniami, które zmniejszają wiarygodność przedstawionych porównań.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem 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.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencję, tj. tofacytynib porównano z substancjami czynnymi finansowanymi w ramach istniejącego programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” adalimumabem, etanerceptem, tocilizumabem oraz sekukinumabem.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na brak współpłacenia pacjentów za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego oraz minimalne koszty (w stosunku do wydatków NFZ) ponoszone przez pacjentów w trakcie terapii MIZS i mŁZS wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) byłyby tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, stanowiący minimalny okres pozwalający uwzględnić różnice w schematach dawkowania technologii ocenianej i komparatorów.

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5% (naliczana od drugiego roku analizy).

Model

W ramach CMA nie uwzględniono efektów zdrowotnych, tym samym w modelowaniu uwzględniono jedynie koszty. Jedynie w celu oszacowania ceny progowej uwzględniono dane dot. użyteczności stanów zdrowia określone na podstawie danych dot. oceny stanu zdrowia dziecka – wskaźnika niepełnosprawności (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ-DI) z badania rejestracyjnego dla TOF (Ruperto 2021) oraz algorytmu NICE określającego zależność pomiędzy oceną CHAQ a użytecznością (Tarkiainen 2022).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 5 oraz 6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna oraz użyteczności

Wnioskodawca wskazał, iż wyniki dotyczące porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii TOF z komparatorami nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w zakresie większości ocenianych punktów końcowych (patrz rozdz. 4 AWA). W CMA nie szacowano efektów zdrowotnych, natomiast w celu oszacowania CUR uwzględniono dane dot. użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z MIZS dot. CHAQ-DI z badania

rejestracyjnego dla TOF (Ruperto 2021) oraz algorytmu kwadratowego NICE określającego zależność pomiędzy HAQ a użytecznością (Tarkiainen 2022): $HRQOL = 0,82 - 0,11 * CHAQ - 0,07 * CHAQ^2$. Oszacowana użyteczność wyniosła: 0,648, zaś efekt w 2-letnim horyzoncie czasowym wyniósł 1,286 QALY (uwzględniono czas przeżycia pacjenta, zdyskontowany 3,5% w 2 roku, wynoszący 1,98 roku). Powyższe wartości QALY przyjęto zarówno dla interwencji, jak i komparatorów.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty interwencji oraz komparatorów (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.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Xeljanz będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, zaproponowano instrument dzielenia ryzyka. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 15. Koszty produktu leczniczego Xeljanz

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Xeljanz tabletki powlekane, 56 tab. a 5 mg					bezpłatnie	0
	Xeljanz roztwór doustny, 240 ml a 1 mg/ 1 ml					bezpłatnie	0
Z RSS*	Xeljanz tabletki powlekane, 56 tab. a 5 mg					bezpłatnie	0
	Xeljanz roztwór doustny, 240 ml a 1 mg/ 1 ml					bezpłatnie	0

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),

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

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Dane wejściowe zostały zebrane w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej (źródło: Uzupelnienie wnioskodawcy oraz model elektroniczny wnioskodawcy)

Parametr		Wartość	Źródło	
Koszty terapii Xeljanz [PLN/mg]	tabletki powlekane	Bez RSS		
		Z RSS		
	Roztwór	Bez RSS		
		Z RSS		
			Dane od Wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym założono marżę 5%.	
Koszty komparatorów [PLN/mg]	adalimumab		4,65	Komunikat DGL 23/02/2024
	etanercept		5,08	Komunikat DGL 23/02/2024
	tocilizumab i.v.		3,59	platformazakupowa.pl

Parametr		Wartość	Źródło
	sekukinumab	10,11	platformazakupowa.pl
Koszty podania leków [PLN/podanie]	wizyta ambulatoryjna	177,38	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r.
	hospitalizacja jednodniowa	886,91	
	świadczenie co 3 mies.	532,15	
Koszt kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym [PLN/wizyta]		554,32	Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r.
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia [PLN/rok]		1 277,15	Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r.
Koszty leczenia towarzyszącego [PLN/tydz.]			Stosowane substancje czynne: metotreksat, sulfasalazyna, prednizon, chlorochina, cyklosporyna A. Źródło: [redacted] Koszty w oparciu o Obwieszczenie MZ 18/03/2023
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [SAE/pacj./tydz.]	tofacytynib	4,97	W oparciu o miesięczne częstotliwości poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz kosztu hospitalizacji H87C i H87D (statystyki.nfz.gov.pl)
	adalimumab	13,54	
	etanercept	7,58	
	sekukinumab	10,19	
	tocilizumab	6,63	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej (źródło: Uzupełnienie wnioskodawcy oraz model elektroniczny wnioskodawcy)

Parametr	tofacytynib	adalimumab	etanercept	sekukinumab	tocilizumab
Wariant bez RSS					
Koszt leczenia [PLN]		21 282	29 298	42 884	49 018
Koszt inkrementalny [PLN]	-				
Wariant z RSS					
Koszt leczenia [PLN]		21 282	29 298	42 884	49 018
Koszt inkrementalny [PLN]	-				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tofacytynibu w miejsce komparatorów jest oszacowany koszt inkrementalny w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy wyniósł:

- PLN w wariantcie bez RSS oraz . PLN z RSS w porównaniu z adalimumabem,
- PLN w wariantcie bez RSS oraz . PLN z RSS w porównaniu z etanerceptem,
- . PLN w wariantcie bez RSS oraz . PLN z RSS w porównaniu z sekukinumabem,

- ██████████. PLN w wariancie bez RSS oraz ██████████ PLN z RSS w porównaniu z tocilizumabem.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie wnioskodawcy z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie CUR są koszty, cena zbytu netto wnioskowanej technologii, o której mowa w §5 ust. 6 pkt 3 będzie taka sama jak cena zbytu netto opisana w §5 ust. 4 Rozporządzenia MZ.

W związku z brakiem wykazania IS różnic w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa tofacytynibu względem komparatorów w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego produktu leczniczego Xeljanz, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania tj. adalimumabu wynosi ██████████ dla prezentacji dostępnej w tabletkach oraz ██████████ dla prezentacji w roztworze, niezależnie od uwzględnienia RSS. Oszacowane wartości progowe są odpowiednio ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 6.2 AE wnioskodawcy.

W ramach analizy uwzględniono 5 alternatywnych wariantów:

- Ceny hurtowe leków obliczone zgodnie z nową ustawą refundacyjną tj. marża hurtowa: 6%, nie niższa niż 50 gr,
- Stopa dyskontowania kosztów równa 0,
- Nieuwzględnienie kosztów towarzyszących i kosztów zdarzeń niepożądanych,
- Waga i wzrost pacjentów na podstawie danych GUS za 2019 rok,
- Obniżenie cen jednostkowych komparatorów o 10%.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na ██████████. Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od ok. ██████████ w wariancie z RSS oraz ██████████ w wariancie bez RSS.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości, wariant z RSS (źródło: model elektroniczny wnioskodawcy)

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta [PLN]			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów
		tofacytynib*	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator		
Adalimumab	0	████████	████████	21 282	████████	
	I	████████	████████	21 282	████████	████████
	II	████████	████████	21 807	████████	████████
	III	████████	████████	16 308	████████	████████
	IV	████████	████████	21 674	████████	████████
	V	████████	████████	20 423	████████	████████
Etanercept	0	████████	████████	29 298	████████	
	I	████████	████████	29 298	████████	████████

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta [PLN]			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów
		tofacytynib*	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator		
	II			30 017		
	III			24 929		
	IV			31 776		
	V			27 576		
Sekukinumab	0			42 884		I
	I			42 884		
	II			43 847		
	III			38 251		
	IV			43 276		
	V			39 830		
Tocilizumab	0			49 018		I
	I			49 018		
	II			50 238		
	III			44 746		
	IV			53 285		
	V			45 824		

* Koszty całkowite – uwzględniające koszty podania, działań niepożądanych itd.

Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS (źródło: model elektroniczny wnioskodawcy)

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta [PLN]			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów
		tofacytynib*	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator		
Adalimumab	0			21 282		I
	I			21 282		
	II			21 807		
	III			16 308		
	IV			21 674		
	V			20 423		
Etanercept	0			29 298		I
	I			29 298		
	II			30 017		
	III			24 929		
	IV			31 776		
	V			27 576		
Sekukinumab	0			42 884		I
	I			42 884		

Komparator	Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta [PLN]			Różnica kosztów	Zmiana różnicy kosztów
		tofacytynib*	w tym koszt ref. Xeljanz	komparator		
	II			43 847		
	III			38 251		
	IV			43 276		
	V			39 830		
Tocilizumab	0			49 018		
	I			49 018		
	II			50 238		
	III			44 746		
	IV			53 285		
	V			45 824		

* Koszty całkowite – uwzględniające koszty podania, działań niepożądanych itd.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W przypadku jednej z subpopulacji tj. mŁZS w wieku 2-5 lat nie ma aktualnie refundowanego leczenia biologicznego. W związku z powyższym ww. podgrupie technologią alternatywną jest najlepsze leczenie wspomagające tj. metotreksat, sulfasalazyna, chlorochina oraz cyklosporyna A. Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił oprócz leczenia biologicznego również ww. substancje (leczenie towarzyszące). Należy zaznaczyć, że koszty leczenia towarzyszącego są niższe niż biologicznego i wynoszą w 2-letnim horyzoncie czasowym.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto analizę minimalizacji kosztów z uwagi na brak IS różnic TOF względem komparatorów. Należy przy tym zaznaczyć, że dla dwóch subpopulacji brak jest danych dot. skuteczności klinicznej tj. populacji w wieku 2-5 lat z mŁZS (zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym) oraz przetwarzaną nielicznostawową postacią MIZS (wskazanie off-label). Z uwagi na powyższe dla ww. populacji wybrana technika analityczna zakładająca równoważność interwencji z komparatorami wiąże się z ograniczeniami. Dla populacji w wieku 2-5 lat z mŁZS, u której aktualnie stosowane jest BSC, biorąc pod uwagę wyniki kliniczne dla populacji w wieku od 2 r.ż. z MIZS, adekwatną techniką byłaby najprawdopodobniej CCA, CEA lub CUA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	2-letni horyzont czasowy. Zasadne dla CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dokonano dyskontowanie kosztów w 2 roku analizy. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności, w analizie do oszacowania CUR uwzględniono dane z badania rejestracyjnego dla TOF (Ruperto 2021).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie uzasadniono wyboru danych dot. użyteczności (wykorzystano dane z badania rejestracyjnego dla TOF). Należy przy tym zaznaczyć, że ww. dane wykorzystano wyłącznie do określenia CURów, w celu oszacowania ceny progowej. Z uwagi na brak różnic w efektywności pomiędzy interwencją a komparatorami, powyższe nie stanowi znacznego ograniczenia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono 5 alternatywnych wariantów.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 10 AE wnioskodawcy, uzupełnienie wnioskodawcy, s. 5):

1. Występują 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 łuszczycowego 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 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.”

„(...) Dodatkowo brak danych klinicznych dla pacjentów w rozważanym przedziale wiekowym uniemożliwia wykonanie odrębnego modelu ekonomicznego dla pacjentów w wieku 2-5 lat. Zgodnie z warunkami rejestracyjnymi przedstawionymi w ChPL Xeljanz tofacytynib wskazany jest w leczeniu młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów od 2. r.ż. Biorąc pod uwagę skuteczność terapii w leczeniu pacjentów z MIZS w wieku 2-6 lat oraz brak dowodów dla populacji pacjentów z mŁZS w analogicznym wieku zasadne jest założenie, że uzyskana rejestracja dla subpopulacji pacjentów w wieku 2-6 lat z mŁZS wynika z przyjęcia założenia o podobnej skuteczności dla wnioskowanej interwencji w oparciu o skuteczność terapii w podobnych wskazaniach (MIZS i mŁZS u pacjentów powyżej 6. r.ż.). Dodatkowo brak pacjentów z mŁZS w wieku 2-5 lat włączonych do badania wskazuje na niewielką liczebność subpopulacji mogącej otrzymać leczenie tofacytynibem, przez co wpływ pominięcia wskazanego kryterium w przedstawionych oszacowaniach należy uznać za marginalny.”

Komentarz Analityka Agencji

Z uwagi na fakt, iż aktualnie w populacji pacjentów w wieku 2-5 lat z mŁZS brak jest refundowanego leczenia biologicznego, adekwatnym komparatorem stanowiłoby BSC. Natomiast, biorąc pod uwagę wyniki kliniczne dla populacji w wieku od 2 r.ż. z MIZS, odpowiednią techniką byłaby najprawdopodobniej CCA, CEA lub CUA.

Należy również zaznaczyć, że nie ma adekwatnych danych pozwalających jednoznacznie stwierdzić, czy populacja z mŁZS będzie stanowiła marginalny udział pacjentów w PL B.33. Liczba pacjentów, w wieku 2-5 lat, u których sprawozdano kody wg ICD-10, M09.0 (młodzieńcze zapalenie stawów w łuszczycy) lub L40.5 (łuszczyca stawowa), wskazujące na wystąpienie mŁZS wyniosła od 2 do 8 dzieci w skali roku (w latach 2014-2022). Niska liczebność wskazuje na brak sprawozdawania ww. kodów w analizowanym wskazaniu. W PL B.33 we wskazaniu mŁZS refundowany od lipca 2023 roku jest sekukinumab, jednak z uwagi na to, że dostępne dane są do I półrocza 2023 r., brak jest danych dot. refundacji (szczegóły: rozdział 3.3).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Z uwagi na brak danych dot. skuteczności klinicznej dla wskazania przetrwała nielicznostawowa postać MIZS (wskazanie off-label) wybrana technika analityczna zakładająca równoważność interwencji z komparatorami wiąże się z ograniczeniami.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 10 AE wnioskodawcy):

1. Występuje niepewność związana z określeniem wagi i wzrostu pacjentów w populacji ocenianej.

„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 rozbiu na pacjentów w wieku od 2 do 18 lat pochodziły z siatek centylowych 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.”

2. 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.”

3. Ceny komparatorów mogą wzrosnąć.

„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.”

Komentarz Analityka Agencji

Zgodnie z uzupełnieniem wnioskodawcy, aktualnie uwzględnione ceny komparatorów (z wyłączeniem SEK) są wyższe niż uwzględnione w pierwotnej wersji analizy ekonomicznej z uwagi na to, że ich koszty stopniowo wzrastają.

Analitycy nie zidentyfikowali ograniczeń innych niż przedstawione powyżej. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca w zakresie kosztów komparatorów zaczerpnął dane z komunikatu DGL (adalimumab, etanercept) oraz danych z przetargów publicznych (tocilizumab, sekukinumab), co w znaczącym stopniu odzwierciedla koszty ponoszone przez płatnika publicznego.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca walidację wewnętrzną przeprowadził poprzez testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości, testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizę kodu programu, w tym poprawności formuł obliczeniowych. Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości. Nie odnaleziono błędów.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia do przeglądu.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na zastosowaną technikę minimalizacji kosztów.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Niezależnie od przyjętego wariantu obliczeń przez wnioskodawcę stosowanie tofacytynibu w miejsce komparatorów tj. adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu oraz sekukinumabu jest [REDAKTOWANE]

Główne ograniczenia analizy wynikają z braku danych klinicznych w dwóch subpopulacjach tj. populacji w wieku 2-5 lat z mŁZS (zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym) oraz przetrwałą nielicznostawową postacią MIZS (wskazanie off-label). Ponadto, z uwagi na fakt, iż aktualnie w populacji pacjentów w wieku 2-5 lat z mŁZS brak refundowanego leczenia biologicznego, właściwym komparatorem jest BSC. Biorąc pod uwagę wyniki kliniczne dla populacji w wieku od 2 r.ż. z MIZS, adekwatną techniką byłaby najprawdopodobniej CCA, CEA lub CUA.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (mŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh (leki modyfikujące przebieg choroby).”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono oryginalnie w 2-letnim horyzoncie czasowym, jednakże w uzupełnieniu przeprowadzono dodatkowo analizę w horyzoncie 4-letnim.

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Xeljanz u pacjentów z MIZS i mŁZS. Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Xeljanz w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” u pacjentów w wieku 2 lat i więcej u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh. Lek będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1193.0, Tofacytynib.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych, wnioskodawca założył, iż populacja docelowa będzie tożsama z populacją obecnie otrzymującą leczenie w ramach PL B.33. Leki w B.33 mogą być stosowane w dowolnej kolejności oraz nie ma ograniczeń co do liczby linii leczenia, stąd wnioskodawca uznał TOF za rozszerzenie opcji terapeutycznych. Oznacza to, że refundacja TOF nie wpłynie na zwiększenie liczby pacjentów w ramach programu lekowego. W konsekwencji, wnioskodawca założył, że najbardziej adekwatnym rozwiązaniem będzie traktowanie populacji obecnie leczonej w ramach B.33 jako populacji docelowej. Odnaleziono dwa źródła danych sprawozdających liczbę pacjentów w przedziałach miesięcznych: dane publikowane na portalu Statystyki NFZ⁷ oraz protokoły posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia

⁷ <https://statystyki.nfz.gov.pl>

Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (ZKSLB)⁸. Na podstawie średniej wartości danych statystycznych z ZKSLB i NFZ dot. liczby pacjentów obecnie leczonych adalimumabem, tocilizumabem i etanerceptem w leczeniu MIZS w PL B.33 oraz stosując korektę dla danych NFZ ze względu na rozliczanie części kosztów co 3 miesiące wnioskodawca określił populację docelową z MIZS na [redacted] pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji. Na podstawie oszacowania udziałów poszczególnych substancji w kolejnych latach refundacji TOF, została policzona liczba pacjentów, która wyniesie odpowiednio dla MIZS i mŁZS [redacted]. Wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie literatury, według którego średnia z publikacji dot. odsetka pacjentów z mŁZS/MIZS wynosi 5,8%, co [redacted]. W związku z tym wnioskodawca przyjął wartości [redacted] jako najlepiej opisujące populację polską.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono obliczenia analizy wpływu na budżet (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.3).

Etap oszacowań	Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych	
	I rok	II rok		
MIZS				
A.	Średnioroczna liczba pacjento-terapii z MIZS	[redacted]	[redacted]	Dla pacjentów z MIZS obliczono średnią liczbę pacjento-terapii z MIZS na podstawie ZKSLB oraz portalu Statystyki NFZ.
B.	Liczba pacjento-terapii z nielicznostawowym i wielostawowym MIZS	[redacted]	[redacted]	[redacted] określono odsetek pacjentów z nielicznostawowym i wielostawowym MIZS. Wartość z wiersza A [redacted]
C.	Populacja docelowa	[redacted]	[redacted]	W celu oszacowania populacji docelowej pomnożono wiersz B przez sumę odsetków pacjentów z rozszerzającą się formą nielicznostawowego oraz wielostawowego MIZS (A*62,8%) ¹⁰ .
D.	Udział w rynku produktu leczniczego TOF	[redacted]	[redacted]	Wartości na podstawie [redacted]
E.	Prognozowana liczba pełnych rocznych pacjento-terapii	[redacted]	[redacted]	Wartości na podstawie [redacted]
mŁZS				
F.	Średnioroczna liczba pacjento-terapii z MIZS	[redacted]	[redacted]	Wartości na podstawie [redacted] obliczono stosunek pacjentów z mŁZS względem pacjentów chorych na MIZS, który przyłożono do oszacowania liczebności wszystkich pacjentów z MIZS: proporcja pacjentów z mŁZS względem pacjentów z MIZS wyniosła odpowiednio dla I roku oraz II roku [redacted].
G.	Populacja docelowa	[redacted]	[redacted]	Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia w PL B.33 na podstawie [redacted]. Uzyskane wyniki przeliczono na udziały pacjentów leczonych wśród wszystkich pacjentów z mŁZS.
H.	Udział w rynku produktu leczniczego TOF	[redacted]	[redacted]	Wartości na podstawie [redacted]
I.	Prognozowana liczba pełnych rocznych pacjento-terapii	[redacted]	[redacted]	Wartości na podstawie [redacted]

Dawkowanie

Dawkowanie technologii ocenianej oparto o informacje zawarte w ChPL. Zgodnie z ChPL, zalecana dawka tofacytynibu wynosi zależnie od wagi: od 10 do > 20 kg – 6,4 mg codziennie, od 20 do > 40 kg – 8 mg codziennie oraz ≥40 kg – 10 mg.

⁸ Rolą zespołu jest akceptacja pacjentów do PL B.33 za pośrednictwem aplikacji SMPT i publikacja protokołów na stronach NFZ.

⁹ Wnioskodawca w swoich oszacowaniach nie uwzględnił przetrwałej formy nielicznostawowej MIZS. Brak ten uzasadnił nieuwzględnieniem takiego zapisu w złożonym wnioskowanym programie lekowym B.33 oraz brakiem rejestracji leku w tym wskazaniu (źródło: AWB Xeljanz wnioskodawcy str. 19 i 27, w APD Xeljanz str. 12 i w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych str. 3). Natomiast w uzgodnionym PL B.33 możliwe będzie stosowanie tofacytynibu u osób z formą przetrwałą nielicznostawową MIZS.

¹⁰ Odsetki na podstawie publikacji Beukelman 2012. Wnioskodawca w swoich oszacowaniach nie uwzględnił przetrwałej formy nielicznostawowej MIZS. Brak ten uzasadnił nieuwzględnieniem takiego zapisu w złożonym wnioskowanym programie lekowym B.33 oraz brakiem rejestracji leku w tym wskazaniu (źródło: AWB Xeljanz wnioskodawcy str. 19 i 27, w APD Xeljanz str. 12 i w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych str. 3). Natomiast w uzgodnionym PL B.33 możliwe będzie stosowanie tofacytynibu u osób z formą przetrwałą nielicznostawową MIZS.

Koszty

W analizie w celu porównania kosztów leczenia tofacytynibem vs pozostałymi lekami stosowanymi obecnie w programie lekowymi uwzględniono następujące koszty:

- koszt nabycia leków
- koszt diagnostyki i podania leków w ramach programu
- koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych
- koszt terapii towarzyszących

Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w rozdziale 5.7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Udziały w rynku

W celu obliczenia udziałów w rynku TOF w ocenianych wskazaniach w analizie użyto

Dodatkowo, przez wnioskodawcę liczebność wszystkich chorych leczonych w ramach PL B.33 na podstawie danych statystycznych ZLSKL.

Tabela 22. Udziały poszczególnych substancji w PL B.33 (źródło:)

Substancja	MIZS					mŁZS				
	Obecnie	I rok	II rok	III rok	IV rok	Obecnie	I rok	II rok	III rok	IV rok
TOF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ETA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TOC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SEK	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

¹¹ sekukinumab jest refundowany dla dzieci z mŁZS od 6 r.ż. od lipca 2023 r. w ramach PL B.33, natomiast w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej tofacytynib będzie dostępny dla dzieci w wieku od 2 r.ż.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	MIZS		mŁZS	
	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Średnia liczba pacjento-terapii	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ■				
Pacjenci leczeni w ramach B.33			■	
Pacjenci leczeni w ramach B.35			■	
Pacjenci leczeni w ramach B.55			■	
Całkowita liczba pacjentów stosująca TOF			■	

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na ■ wydatków w wariantcie bez RSS ■, natomiast w wariantcie z RSS ■ wydatków wyniesie ■.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS				Perspektywa NFZ bez RSS			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący								
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy								
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne								
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■	■	■	■	■

¹² Dane z uchwały Rady NFZ za 2022 r. (Uchwała Nr 8/2023/IV). Liczba nie obejmuje pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdyż decyzja o refundowaniu w tym wskazaniu weszła w życie 1 lipca 2023.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca nie uwzględnił w oszacowaniach liczebności subpopulacji pacjentów z przetrwałą formą nielicznostawową, w której zgodnie z zapisami PL będzie stosowany i finansowany lek Xeljanz.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udziały w rynku zostały określone na podstawie [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskodawca w oszacowaniach wykorzystał dane NFZ dot. liczebności populacji w PL B.33. Aktualnie TOF nie jest dostępny w ocenianym wskazaniu w ww. PL. Należy zaznaczyć, że dla subpopulacji pacjentów z mŁZS w wieku 2-5 lat w ramach PL nie jest dostępne leczenie, natomiast dane dot. refundacji w populacji od 6 r.ż. leczonych sekukinumabem nie są dostępne. Uwzględniając powyższe wnioskowanie w oparciu o dane NFZ dot. populacji z mŁZS jest związane z niepewnością.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AWB Wnioskodawcy, rozdz. 9):

- „Liczebności pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33 różnią się znacząco między obydwooma źródłami (przypis analityka: protokoły posiedzenia ZKLB oraz dane statystyczne NFZ). Jako że oba źródła danych publikowane są przez Narodowy Fundusz Zdrowia jako zasadne uznano uśrednienie uzyskanych wartości.”
- „Pewną niepewnością oszacowania cechuje się również oszacowanie populacji z mŁZS przede wszystkim ze względu na brak literaturowych danych dedykowanym dla polskiej populacji oraz trudność w oszacowaniu rozwijania się programu lekowego po rozszerzeniu wskazania dla terapii sekukinumabem oraz [redacted]”.
- „Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.33 do terapii adalimumabem i tocilizumabem włączani są pacjenci od 2. roku życia, do terapii etanerceptem od 4. roku życia, natomiast do terapii sekukinumabem kwalifikowani są pacjenci w wieku 6 lat i starsi. W przeprowadzonym oszacowaniu populacji kryterium wieku pacjentów uznano za nieróżniące.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków.

Znaczącym ograniczeniem jest fakt, że wnioskodawca pominął w swoich oszacowaniach populację pacjentów z formą przetrwałą nMIZS, która jest uwzględniona w nowym programie lekowym. Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę przetrwała forma nMIZS stanowi 37,1% wszystkich pacjentów z nMIZS i wMIZS. Wnioskodawca uzasadnił brak włączenia tej subpopulacji do analiz nieobecnością zapisów dot. przetrwałej formy nMIZS w proponowanym programie lekowym oraz zwrócił uwagę na brak rejestracji leku Xeljanz w tym wskazaniu. Dodatkowo, wnioskodawca stwierdził, że pozostałe leki ujęte w poprzednim jak i w obecnej propozycji PL B.33 mogą być stosowane w leczeniu formy przetrwałej nMIZS, mimo braku rejestracji dla tych leków (źródło: AWB Xeljanz wnioskodawcy str. 19 i 27, w APD Xeljanz str. 12 i w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych str. 3).

Odnaleziono niezgodność w AWB wnioskodawcy, gdzie zostało wskazane, że [redacted] pacjentów z nMIZS z formą rozszerzającą oraz z wMIZS z populacji docelowej będzie stosować TOF, podczas gdy w modelu ekonomicznym wartość ta wynosi [redacted] powyższe stanowi najprawdopodobniej omyłkę pisarską i nie wpływa na wyniki analizy.

Analogicznie jak wskazano w AE (rozd.5.3.1), jako ograniczenie BIA można wskazać, iż aktualnie w populacji pacjentów w wieku 2-5 lat z mŁZS brak jest refundowanego leczenia biologicznego, dlatego adekwatnym komparatorem stanowiłoby BSC. W przypadku BIA uwzględnienie w kosztach w ww. subpopulacji wyłącznie BSC prowadziło do wzrostu wydatków z perspektywy NFZ względem wariantu podstawowego analizy.

Uwzględnienie w kosztach w ww. subpopulacji wyłącznie BSC prowadziło do wzrostu wydatków z perspektywy NFZ względem wariantu podstawowego analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona analiza wrażliwości obejmowała 12 wariantów. Uwzględniono następujące parametry:

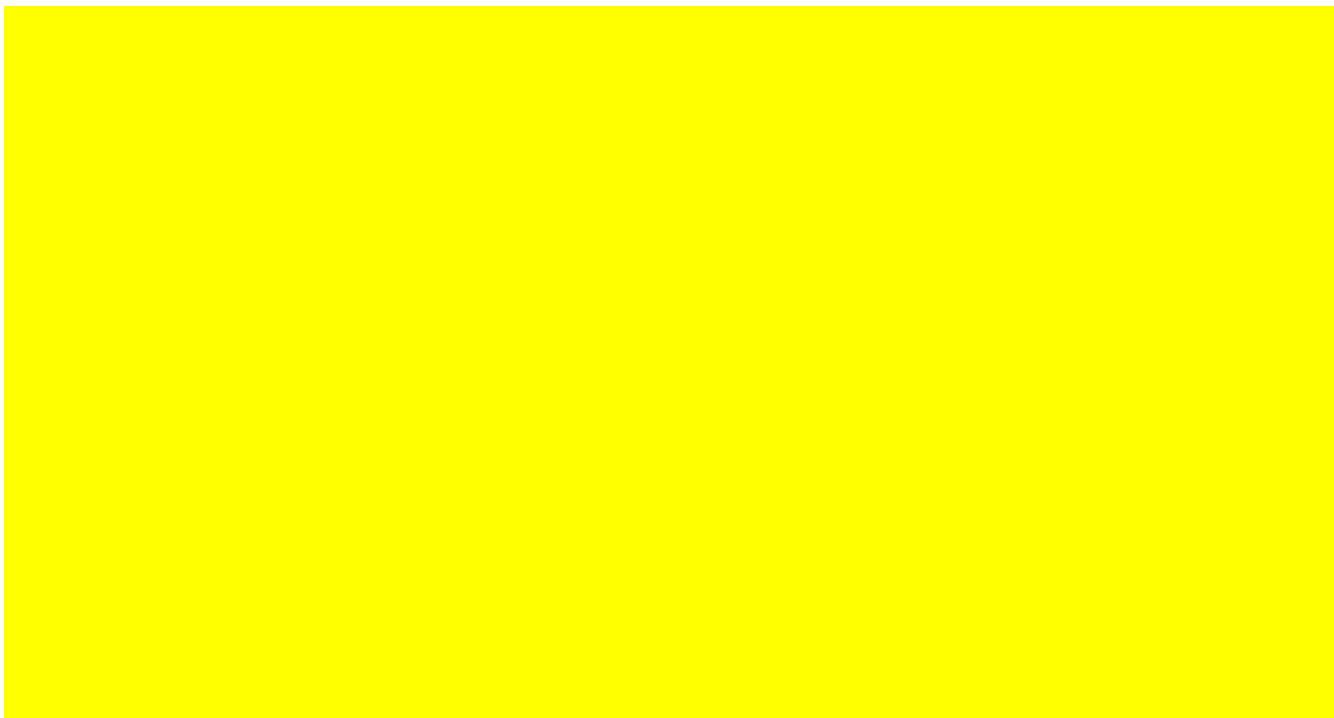
- I. Cena jednostkowa Xeljanz +5%
- II. Cena jednostkowa Xeljanz -5%
- III. Ceny jednostkowe wszystkich komparatorów -10%
- IV. Ceny jednostkowa SEK -20%
- V. Udział opakowań TOF 5 mg w schemacie dawkowania 5 mg/2 razy na dobę równy 100% - w analizie podstawowej udział w dawce 5 mg/2 razy na dobę wynosi 50%
- VI. Nieuwzględnienie kosztów terapii towarzyszących
- VII. Bez uwzględnienia kosztów SAE (poważnych zdarzeń niepożądanych, ang. serious adverse events)
- VIII. Określenie rozkładu wagi i wzrostu pacjentów na podstawie danych GUS – w analizie podstawowej oszacowanie na podstawie siatek centylowych z badań OLAF, OLA i organizacji WHO
- IX. Refundacja TOF od lipca 2025 r. – w analizie podstawowej założono refundację od stycznia 2025 r.
- X. Wzrost udziałów TOF w leczeniu mŁZS +10%
- XI. Liniowe tempo przyrostu populacji
- XII. Oszacowanie populacji docelowej wyłącznie na podstawie danych statystycznych NFZ

Oprócz wymienionych powyżej scenariuszy, odrębnie w ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne udziały rynkowe TOF dla wariantu maksymalnego [redacted] refundacji) oraz minimalnego [redacted] refundacji). Wyniki wskazują na [redacted] kosztów w stosunku do wariantu podstawowego dla wariantu z minimalnymi udziałami [redacted]

[redacted] Dla wariantu z maksymalnymi udziałami zaobserwowano [redacted] wydatków w wariacie [redacted]

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, zakres zmienności kosztów inkrementalnych w wariacie z RSS wyniósł od [redacted] dla wariantu gdzie populację oszacowano jedynie na podstawie danych NFZ, [redacted] dla wariantu z ceną jednostkową Xeljanz +5% oraz [redacted] dla wariantu, w którym cena jednostkowa dla sekukinumabu będzie niższa o 20%. W wariacie bez RSS zakres zmienności kosztów inkrementalnych wyniesie [redacted] dla wariantu gdzie populację oszacowano jedynie na podstawie danych NFZ, [redacted] w którym TOF zacznie być refundowany w lipcu 2025 r. oraz [redacted] dla wariantu, w którym cena jednostkowa dla Xeljanzu będzie +5%.

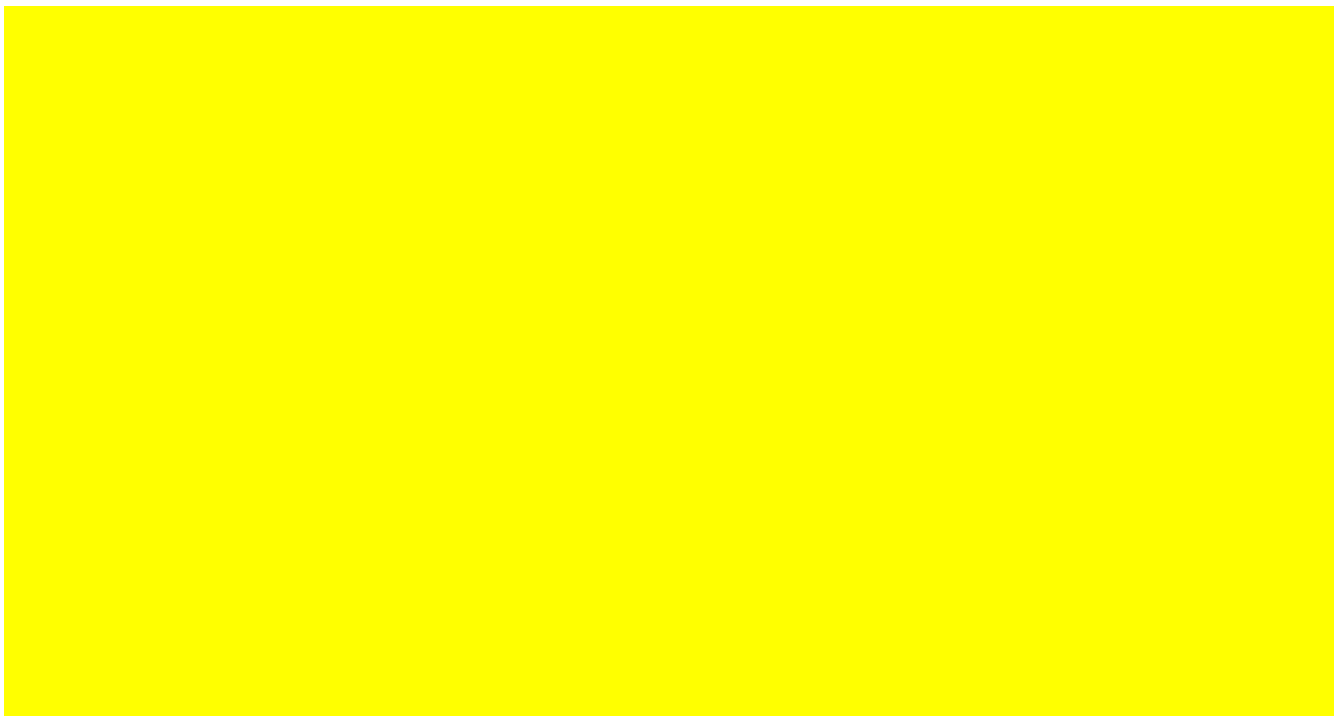
Wykresy przedstawiające zakres zmienności w wariacie z RSS oraz bez RSS przedstawiono poniżej.



Ryc. 1 Wyniki analizy wrażliwości [PLN], wariant z RSS (Źródło: model elektroniczny wnioskodawcy)



Ryc. 2 Wyniki analizy wrażliwości [%], wariant z RSS (Źródło: model elektroniczny wnioskodawcy)



Ryc. 3 Wyniki analizy wrażliwości [PLN] wariant bez RSS (Źródło: model elektroniczny wnioskodawcy)



Ryc. 4 Wyniki analizy wrażliwości [%] wariant bez RSS (Źródło: model elektroniczny wnioskodawcy)

W ramach uzupełnienia do analiz wnioskodawca jako wariant minimalny przyjął najniższy odsetek pacjentów z mŁZS (mŁZS/MIZS), który wyniesie [redacted], co odpowiada [redacted] pacjentom z mŁZS, a jako wariant maksymalny [redacted] odsetek pacjentów z mŁZS (mŁZS/MIZS), który wyniesie [redacted], co odpowiada [redacted] pacjentom z mŁZS. Różnica kosztów pomiędzy wariantem podstawowym, a minimalnym w wariacie z RSS [redacted]. Dla wariantu maksymalnego różnica ta wyniesie [redacted].

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy – warianty skrajne względem liczebności populacji z uwzględnieniem różnego odsetka udziałów TOF z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie z RSS i bez RSS.

Parametr	z RSS				bez RSS			
	I rok [mln PLN]	% zmiany	II rok [mln PLN]	% zmiany	I rok [mln PLN]	% zmiany	II rok [mln PLN]	% zmiany
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała błędy spowodowane nieuwzględnieniem subpopulacji z przetrwałą formą MIZS.W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne.

Przedstawione poniżej alternatywne scenariusze zakładają refundację TOF w całym zakresie objętym programem lekowym – postać rozszerzająca się i przetrwała nMIZS oraz wMIZS. Przyjęto założenie, że liczba pacjentów z mŁZS nie ulegnie zmianie, a jedynie z MIZS. Jako wariant minimalny przyjęto przedstawione przez wnioskodawcę alternatywne udziały w rynku TOF: w wariantcie minimalnym ■ refundacji oraz w wariantcie maksymalnym ■ refundacji. Wariant podstawowy zakłada udziały TOF w wysokości ■.

W przypadku uwzględnienia alternatywnych scenariuszy biorących pod uwagę wszystkie formy nMIZS i wMIZS wydatki inkrementalne ■

- w alternatywnym wariantcie podstawowym ■

- w alternatywnym wariantcie minimalnym ■

- w alternatywnym wariantcie maksymalnym ■

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza dodatkowa

Wariant	Wydatki inkrementalne								Źródła i założenia
	Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]				Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]				
	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	Wariant podstawowy z modelu wnioskodawcy.
Alternatywny wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	Liczba pacjento-terapii z nielicznostawowym i wielostawowym MIZS ■ ■ Udziały TOF w rynku: ■ ■ W obliczeniach wykorzystano model wnioskodawcy.

Wariant	Wydatki inkrementalne								Źródła i założenia
	Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]				Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]				
	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	
Alternatywny wariant minimalny									Liczba pacjentów-terapii z nielicznostawowym i wielostawowym MIZS _____ _____ Udziały TOF w rynku: _____ _____ Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model wnioskodawcy.
Alternatywny wariant maksymalny									Liczba pacjentów-terapii z nielicznostawowym i wielostawowym MIZS _____ _____ Udziały TOF w rynku: _____ _____ Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model wnioskodawcy.

Należy zaznaczyć, że oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością. Obliczenia użyte w modelu wnioskodawcy opierają się na średnich wynikach danych z ZKLSB i NFZ oraz _____

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz spowoduje różnicę w wydatkach:

- w wariantcie podstawowym _____
- w wariantcie z minimalnymi udziałami TOF _____
- w wariantcie z maksymalnymi udziałami TOF _____

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości zakres zmienności kosztów inkrementalnych w wariantcie z RSS wyniósł od _____

. W wariantcie bez RSS zakres zmienności kosztów inkrementalnych wyniósł _____

Parametrami mającymi największy wpływ na zmienność były: przyjęcie liczebności populacji na podstawie jedynie danych dostępnych ze strony statystyki NFZ, obniżenie ceny sekukinumabu o 20% oraz zwiększenie ceny Xeljanz o 5%.

Największym ograniczeniem analizy jest fakt, że wnioskodawca, pominiął w swoich oszacowaniach populację pacjentów z formą przetrwałą nMIZS, która jest uwzględniona w nowym programie lekowym. Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę przetrwała forma nMIZS stanowi 37,1% wszystkich pacjentów z nMIZS i wMIZS. Rozszerzenie wskazania o wskazanie pozarejestryjne (off-label) zostało zaproponowane na etapie tworzenia programu lekowego przez MZ.

Ekspertka Agencji wskazała, że według uzgodnionego PL, włączając pacjentów z przetrwałą formą nMIZS, liczba pacjentów którzy będą stosować TOF wyniesie dla mŁZS 100 w I i 200 w II roku refundacji, dla nMIZS 300 w I i 600 w II roku refundacji oraz dla wMIZS 420 w I i 630 w II roku (łącznie pacjentów z MIZS 720 w I i 1230 w II roku). Oszacowania ekspertki są _____ w porównaniu do wartości oszacowanej przez

wnioskodawcę tj. [REDACTED]

[REDACTED] Należy przy tym zaznaczyć, że nie jest możliwe bezpośrednie porównanie liczby pacjentów do liczby pacjento-terapii z uwagi na fakt, iż jeden pacjent może zastosować więcej niż jedną terapię w ciągu roku.

Aby oszacować rzeczywistą liczbę pacjentów mogących stosować TOF, przeprowadzono obliczenia własne wykorzystując model wnioskodawcy. Przyjęto, że populacja pacjentów stosujących TOF będzie uwzględniać subpopulację z przetrwałą formą nMIZS, natomiast liczba pacjentów z mŁZS nie ulegnie zmianie. Pozostałe założenia przyjęto analogicznie jak w analizie podstawowej oraz wariantach minimalnym i maksymalnym wnioskodawcy.

W przypadku uwzględnienia alternatywnych scenariuszy biorących pod uwagę wszystkie formy nMIZS i wMIZS wydatki inkrementalne wyniosły [REDACTED]

Uwzględniając powyższe, wydatki inkrementalne względem wariantu podstawowego [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, zakładające



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii, nie zgłosiła uwag do projektu programu lekowego. Analitycy Agencji również nie zgłaszają uwag do zapisów programu lekowego. Jednakże, na uwagę zasługuje fakt, że stosowanie tofacytynibu we leczeniu przetrwałej forma nMIZS będzie wskazaniem off-label. W AKL nie przedstawiono dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa TOF w ww. wskazaniu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Xeljanz (tofacytynib) we wskazaniu leczenie 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 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.05.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Xeljanz. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowo (NICE 2021, PBAC 2023), 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023) oraz jedną rekomendację negatywną (HAS 2023).

Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2022 r., w której wskazano na brak dodatkowej korzyści TOF względem komparatorów.

W rekomendacji NICE 2021 jako warunki wskazano brak możliwości zastosowania lub braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie iTNF oraz udostępnienie TOF zgodnie z umową handlową (RSS), natomiast w rekomendacji PBAC 2023 jako warunek wskazano obniżenie kosztu stosowania do kosztu najtańszej z terapii (ADA, ETA, TOC). HAS w rekomendacji z 2023 roku wydał rekomendację pozytywną we wskazaniu zawężonym względem wskazania rejestracyjnego tj. u dzieci w wieku 2 lat i starszych, z aktywną postacią 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 których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD (co najmniej jednym lekiem), w tym, jeśli był możliwy do zastosowania, co najmniej jednym lekiem anty-TNF, stanowisko negatywne dotyczyło pozostałych wskazań objętych wskazaniami ujętymi we wskazaniu zarejestrowanym.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla Xeljanz (tofacytynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2023	Idiopatyczne zapalenie stawów u dzieci i młodzieży (MIZS), u których nie osiągnięto odpowiedzi na leczenie konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARDs), w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowo</u> Rekomendacja pozytywna dotycząca refundacji TOF u pacjentów z ciężką postacią MIZS, pod warunkiem obniżenia kosztu stosowania do kosztu najtańszej z terapii (ADA, ETA, TOC).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	Aktywna postać 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 DMARD.	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Dla dzieci z aktywną postacią 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) w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD (co najmniej jednym lekiem), w tym, jeśli był możliwy do zastosowania, co najmniej jednym lekiem anty-TNF.</p> <p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>W pozostałych wskazaniach obejmujących wskazanie zarejestrowane.</p> <p><u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u></p> <p>Korzyść kliniczna produktu leczniczego Xeljanz jest znaczna w przypadku wystąpienia nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na co najmniej jeden lek anty-TNF.</p> <p>Korzyść kliniczna produktu leczniczego Xeljanz jest nie wystarczająca w pozostałych wskazaniach.</p> <p><u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u></p> <p>Brak postępów w leczeniu (V) względem dostępnych opcji terapeutycznych.</p>
G-BA 2022	Aktywna postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.	<p>W rekomendacji wskazano, iż nie ma dowodów na występowanie dodatkowych korzyści ze stosowania TOF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów powyżej 2. roku życia z aktywnym MIZS z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie klasycznymi LMPCh (wliczając metotreksat) – dla których za komparator uzna-no włączenie terapii biologicznymi LMPCh (adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub tocilizumabem) w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii (w zależności od wskazań i tolerancji MTX) • u pacjentów powyżej 2. roku życia z aktywnym MIZS z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie 1 lub więcej biologicznymi LMPCh – dla których za komparator uznano zmianę terapii biologicznej na inną (abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, tocilizumab) w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii (w zależności od wskazań i tolerancji MTX) • u pacjentów powyżej 2. roku życia z aktywnym mŁZS z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie klasycznymi LMPCh (wliczając metotreksat) – dla których za komparator uzna-no etanercept (mimo obecnej rejestracji od 12 roku życia w tym wskazaniu)
NICE 2021	Aktywna postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym 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 DMARD.	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowo</u></p> <p>Tofacitinib jest zalecany jako opcja leczenia, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku możliwości zastosowania inhibitora czynnika martwicy nowotworów (TNF)-alfa lub braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie iTNF oraz, • firma dostarcza tofacitinib zgodnie z umową handlową.
NCPE 2021	Aktywna postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym 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 DMARD.	<p>Zalecana jest pełna analiza HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej.</p> <p>Produkt leczniczy Xeljanz został objęty refundacją w następstwie poufnych negocjacji cenowych w marcu 2022 r.</p> <p>Tofacytynib można stosować w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – tabletki 5 mg

		<p>[Redacted text]</p>	
		<p>[Redacted text]</p>	
		<p>[Redacted text]</p>	
		<p>[Redacted text]</p>	
		<p>[Redacted text]</p>	
		<p>[Redacted text]</p>	

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

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

[REDACTED]

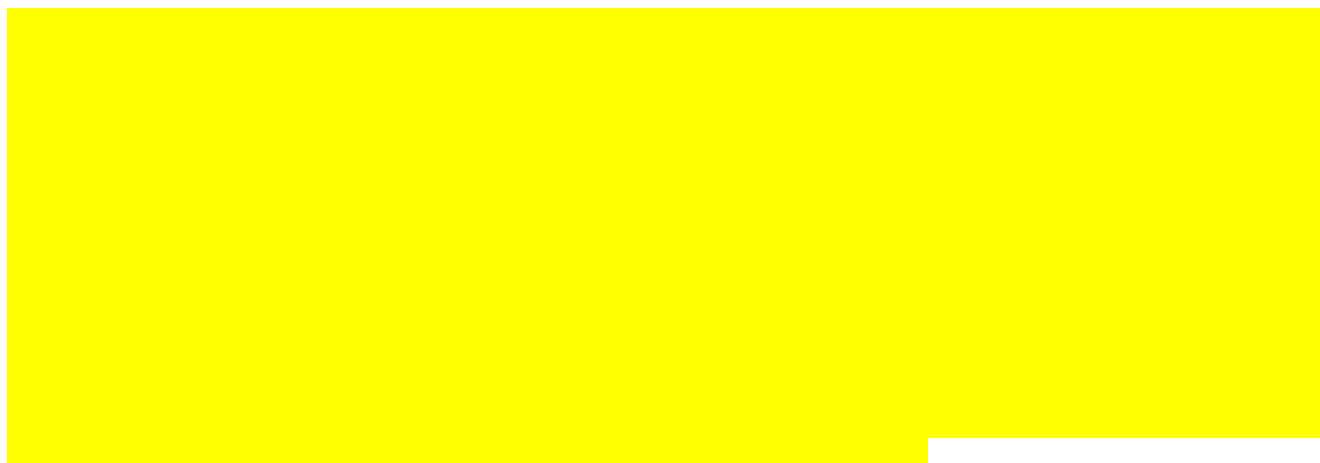


Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – roztwór doustny 1 mg/ml

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹³ Zapalenie wielostawowe z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym [RF+] lub ujemnym [RF-] i rozległe skąpostawowe zapalenie stawów

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Xeljanz (tofacytynib) w ramach nowego programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, w ramach którego miałyby być dostępne dla pacjentów w wieku 2 lat i więcej z (we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego):

- wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), albo
- nielicznostawową postacią MIZS, rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy, albo
- młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w zakresie MIZS o postaci wielostawową i nielicznostawową rozszerzającą się oraz młodzieńczym zapaleniem stawów, natomiast nie jest zgodne w zakresie MIZS o postaci nielicznostawowej przetrwałej. Rozszerzenie wskazania o wskazanie pozarejestracyjne (off-label) zostało zaproponowane na etapie tworzenia programu lekowego przez MZ.

Wnioskiem zostały objęte dwie prezentacje:

- Xeljanz (tofacitinib), tabletki powlekane, 5 mg, 56, tabl., GTIN: 05907636977100,
- Xeljanz (tofacitinib), roztwór doustny, 1 mg/ml, 250, ml, GTIN: 05415062388723.

W ramach istniejącej grupy limitowej 1193.0, Tofacytynib.

Produkt leczniczy Xeljanz podlegał ocenie Agencji 4-krotnie, z czego raz w 2018 r. w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, uzyskując pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP nr 59/2018¹⁴) oraz pozytywną warunkowo rekomendację Prezesa Agencji (RPA nr 58/2018¹⁵). Lek nie był oceniany we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów.

Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to heterogenna grupa przewlekłych zapaleń stawów o niewyjaśnionej etiologii występujących u dzieci. Jest ona zróżnicowana pod kątem patogenezy, obrazu klinicznego, odpowiedzi na leczenie i rokowania. Aby postawić diagnozę MIZS u pacjenta muszą wystąpić objawy zapalenia stawów przez min. 6 tygodni o nieznanym podłożu u pacjenta poniżej 16 r.ż. Choroba przeważnie nie ustępuje po osiągnięciu wieku dorosłego. Obserwuje się okresy remisji i zaostrzeń, w trakcie których może nastąpić niszczenie stawów, zahamowania wzrostu i ankilozy (zrastanie powierzchni stawowych). MIZS może zająć inne miejsca np. zapalenie błony naczyniowej oka czy też przyjąć postać uogólnioną.

W MIZS można zidentyfikować czynniki, które wpływają na negatywną prognozę przebiegu choroby np. zajęcie stawów skokowych, nadgarstka, bioder, krzyżowo-biodrowych i/lub skroniowo-żuchwowych, obecność choroby erozyjnej lub zapalenie przyczepów ścięgien, opóźniona diagnoza, podniesienie markerów zapalnych, symetryczność choroby i inne w przetrwałym nMIZS i mŁZS.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Xeljanz (tofacytynib) wskazał:

- dla MIZS – adalimumab, tocilizumab, etanercept
- dla mŁZS – sekukinumab.

Według ekspertki prof. Brygidy Kwiatkowskiej obecnie stosowane w leczeniu MIZS są adalimumab i tocilizumab u dzieci od 2 roku życia. Ekspertka wskazuje, że aktualnie dostępne leki w PL B.33 są możliwe do zastosowania u dzieci od 6 roku życia. Dla pacjentów w wieku od 2 lat do 5 lat nie ma aktualnie refundowanego leczenia biologicznego. W związku z powyższym ww. podgrupie technologią alternatywną jest najlepsze leczenie wspomagające tj. metotreksat, sulfasalazyna, chlorochina oraz cyklosporyna A.

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/059/SRP/U_22_188_180611_stanowisko_59_XELJANZ_w_ref.pdf (data dostępu: 22.05.2024 r.)

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/059/REK/RP_58_2018_Xeljanz.pdf (data dostępu: 22.05.2024 r.)

W odnalezionych wytycznych klinicznych, ze względu na datę opublikowania oraz datę ostatniego wyszukiwania po dacie rejestracji leku Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu, nie przedstawiono możliwości użycia tofacytynibu. Natomiast wszystkie wytyczne wskazują na zasadność stosowania leków biologicznych modyfikujących przebieg choroby w leczeniu MIZS oraz mŁZS.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach oceny skuteczności wnioskodawca przeprowadził porównania pośrednie TOF z ADA, ETA, TOC oraz SEK. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego (ryzyka wystąpienia zaostrzenia choroby):

- TOF vs ADA – RR = 0,94 (95% CI: 0,55; 1,62);
- TOF vs ETA – RR = 1,59 (95% CI: 0,73; 3,47);
- TOF vs TOC – RR = 1,04 (95% CI: 0,57; 1,90);
- TOF vs SEK – RR = 1,13 (95% CI: 0,54; 2,35).

Również w przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie w skali JIA/ACR 30/50/70/90) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między TOF a porównywanymi interwencjami.

Do głównych ograniczeń AKL należą:

- brak wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z przetrwałą nielicznostawową postacią MIZS (ze względu na brak danych klinicznych) – produkt leczniczy Xeljanz byłby stosowany w tej populacji off-label. danych dla populacji z przetrwałą postacią nielicznostawową,
- brak wyników dla populacji w wieku 2-5 lat z mŁZS,
- heterogeniczność badań (m.in.):
 - okres obserwacji w fazie RCT:
 - JIA-I: 26 tyg.,
 - DE-38: 32 tyg.,
 - Lovell 2000: 16 tyg.,
 - JUNIPERA: 92 tyg.,
 - CHERISH: 24 tyg.,
 - różnice w leczeniu wspomagającym (W badaniu JIA-I metotreksat należał do leków dozwolonych w trakcie badania (w dawce ≤ 25 mg/tydzień lub ≤ 20 mg/m²/tydzień). W momencie rozpoczęcia badania był stosowany przez 65% pacjentów. W badaniu Lovell 2000 wymagano zaprzestania stosowania MTX co najmniej 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku, w związku z czym w trakcie badania żaden pacjent nie stosował MTX. W pozostałych badaniach uwzględnionych w porównaniu leczenie MTX było dozwolone).

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania TOF z ADA, ETA, TOC oraz SEK w zakresie występowania AE's, SAE's, zakończenia leczenia z powodu AE's, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz ciężkich zakażeń.

W doniesieniu konferencyjnym Brunner 2020 długookresową ocenę chorych leczonych tofacytynibem, którzy uczestniczyli w próbie I fazy NCT01513902 oraz badaniu JIA-I. Po około 66 miesiącach obserwacji (5,5 lat) jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 160 (71,7%) pacjentów, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15 (6,7%) chorych, natomiast 13 (5,8%) pacjentów zakończyło leczenie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi (według preferowanych terminów MedDRA) były: infekcje górnych dróg oddechowych (16,1% chorych), zaostrzenia MIZS (8,5% chorych) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (8,5% chorych).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Zgodnie z oszacowaniami stosowanie tofacytynibu w miejsce komparatorów jest oszacowany koszt inkrementalny w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy wyniósł:

- [REDACTED] PLN w wariancie bez RSS oraz [REDACTED]. PLN z RSS w porównaniu z adalimumabem,
- [REDACTED] PLN w wariancie bez RSS oraz [REDACTED]. PLN z RSS w porównaniu z etanerceptem,
- [REDACTED]. PLN w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] PLN z RSS w porównaniu z sekukinumabem,
- [REDACTED]. PLN w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] PLN z RSS w porównaniu z tocilizumabem.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wskazuje na [REDACTED]

Główne ograniczenia analizy wynikają z braku danych klinicznych w dwóch subpopulacjach tj. populacji w wieku 2-5 lat z mŁZS (zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym) oraz przetrwałą nielicznostawową postacią MIZS (wskazanie off-label). Ponadto, z uwagi na fakt, iż aktualnie w populacji pacjentów w wieku 2-5 lat z mŁZS brak jest refundowanego leczenia biologicznego, właściwym komparatorem jest BSC. Biorąc pod uwagę wyniki kliniczne dla populacji w wieku od 2 r.ż. z MIZS, adekwatną techniką byłyby najprawdopodobniej CCA, CEA lub CUA.

W związku z brakiem wykazania IS różnic w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa tofacytynibu względem komparatorów w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego produktu leczniczego Xeljanz, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania tj. adalimumabu wynosi [REDACTED] dla prezentacji dostępnej w tabletkach oraz [REDACTED] dla prezentacji w roztworze, niezależnie od uwzględnienia RSS. Oszacowane wartości progowe są odpowiednio [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz spowoduje [REDACTED]

[REDACTED]. Analiza wariantów

skrajnych wykazała, że w wariancie z minimalnymi udziałami TOF [REDACTED]

Natomiast w wariancie maksymalnym wydatki [REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości zakres zmienności kosztów inkrementalnych w wariancie z RSS wyniósł od [REDACTED]

[REDACTED]. W wariancie bez RSS zakres zmienności kosztów inkrementalnych wyniesie [REDACTED]

[REDACTED]. Parametrami mającymi największy wpływ na zmienność były: przyjęcie liczebności populacji na podstawie jedynie danych dostępnych ze strony statystyki NFZ, obniżenie ceny sekukinumabu o 20% oraz zwiększenie ceny Xeljanz o 5%.

Największym ograniczeniem analizy jest fakt, że wnioskodawca pominął w swoich oszacowaniach populację pacjentów z formą przetrwałą nMIZS, która jest uwzględniona w nowym programie lekowym. Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę przetrwała forma nMIZS stanowi 37,1% wszystkich pacjentów z nMIZS i wMIZS. Rozszerzenie wskazania o wskazanie pozarejestracyjne (off-label) zostało zaproponowane na etapie tworzenia programu lekowego przez MZ.

Aby oszacować pełną populację pacjentów mogących stosować TOF, przeprowadzono obliczenia własne. Przyjęto, że populacja pacjentów stosujących TOF będzie uwzględniać subpopulację z przetrwałą formą nMIZS, natomiast liczba pacjentów z mŁZS nie ulegnie zmianie. W przypadku uwzględnienia alternatywnych scenariuszy biorących pod uwagę wszystkie formy nMIZS i wMIZS wydatki inkrementalne wyniosły [REDACTED]

Uwzględniając powyższe, wydatki inkrementalne względem wariantu podstawowego [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii, nie zgłosiła uwag do projektu programu lekowego. Analitycy Agencji również nie zgłaszają uwag do zapisów programu lekowego. Jednakże, na uwagę zasługuje fakt, że stosowanie tofacytynibu we leczeniu przetrwałej forma nMIZS będzie wskazaniem off-label. W AKL nie przedstawiono dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa TOF w ww. wskazaniu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowo (NICE 2021, PBAC 2023), 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023) oraz jedną rekomendację negatywną (HAS 2023).

Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2022 r., w której wskazano na brak dodatkowej korzyści TOF względem komparatorów.

W rekomendacji NICE 2021 jako warunki wskazano brak możliwości zastosowania lub braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie iTNF oraz udostępnienie TOF zgodnie z umową handlową (RSS), natomiast w rekomendacji PBAC 2023 jako warunek wskazano obniżenie kosztu stosowania do kosztu najtańszej z terapii (ADA, ETA, TOC). HAS w rekomendacji z 2023 roku wydał rekomendację pozytywną we wskazaniu zawężonym względem wskazania rejestracyjnego tj. u dzieci w wieku 2 lat i starszych, z aktywną postacią 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 których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD (co najmniej jednym lekiem), w tym, jeśli był możliwy do zastosowania, co najmniej jednym lekiem anty-TNF, stanowisko negatywne dotyczyło pozostałych wskazań objętych wskazaniami ujętymi we wskazaniu zarejestrowanym.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Brunner 2015	Brunner HI, et al., Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2015; 74(6):1110-1117
Brunner 2023	Brunner HI, et al., Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2023; 82(1):154-160
Golhen 2022	Golhen K, et al., Value of Literature Review to Inform Development and Use of Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>Front Pediatr</i> 2022; 10
Lovell 2008	Lovell DJ, et al., Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2008; 359(8):810-820
Lovell 2000	Lovell DJ, et al., Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. <i>N Engl J Med</i> 2000; 342(11):763-769
Ruperto 2021a	Ruperto N, et al., Impact of concomitant methotrexate use and prior bdmard exposure on tofacitinib efficacy and safety in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: Post hoc analysis of a phase 3 withdrawal study. <i>Pediatr Rheumatol</i> 2021; 19(SUPPL 1)
Kostik 2022	Kostik MM, et al., The Safety and Efficacy of Tofacitinib in 24 Cases of Pediatric Rheumatic Diseases: Single Centre Experience. <i>Front Pediatr</i> 2022; 10:820586
Rahman 2022	Rahman MM, et al., Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of refractory cases of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: A study from Bangladesh. <i>Int J Rheum Dis</i> 2022; 25(6):678-684
Tarkiainen 2022	Tarkiainen, Maarit et al. "Economic evaluation of infliximab, synthetic triple therapy and methotrexate in the treatment of newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis." <i>Pediatric rheumatology online journal</i> vol. 20,1 97. 16 Nov. 2022, doi:10.1186/s12969-022-00748-w

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PBAC 2023	PBAC. Public Summary Document – March 2023 PBAC Meeting TOFACITINIB, Tablet 5 mg, Oral liquid 1 mg per mL, 240 mL, Xeljanz®, Pfizer Australia Pty Ltd.
HAS 2023	Haute Autorite de Sante - XELJANZ (tofacitinib) - Arthrite juvénile
G-BA 2022	Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre)
NICE 2021	Tofacitinib for treating juvenile idiopathic arthritis, Technology appraisal guidance, Published: 20 October 2021, (TA735)
NCPE 2021	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) - Tofacitinib (Xeljanz®) for active polyarticular juvenile idiopathic arthritis. HTA ID: 21034
ACR 2021	Ringold, Sarah et al. "2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis." <i>Arthritis care & research</i> vol. 71,6 (2019): 717-734.
ACR 2019	Onel, Karen B et al. "2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis." <i>Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)</i> vol. 74,4 (2022): 553-569. doi:10.1002/art.42037
GKJR 2022	Oommen PT, et al., Update of evi-dence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. <i>Clin Immunol.</i> 2022 Dec;245:109143.
Międzynarodowy Konsensus 2023	Aletaha, D. et al. (2022) Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. <i>Annals of the Rheumatic Diseases,</i>

Pozostałe publikacje

ChPL Xeljanz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz (12.2023 r.)
Postępski 2023	Postępski J., Olesińska E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Informacje ogólne. https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.87.4.1.1 . (data dostępu: 23.05.2024 r.)

- Tarkiainen 2022 Tarkiainen, Maarit, et al. "Economic evaluation of infliximab, synthetic triple therapy and methotrexate in the treatment of newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis." *Pediatric Rheumatology* 20.1 (2022): 97. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12969-022-00748-w> (data dostępu: 23.05.2024 r.)
- Thatayatikom 2023 Thatayatikom A, Modica R, De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. [Updated 2023 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554605/> (data dostępu: 23.05.2024 r.)
- Zaripova 2021 Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatric Rheumatology* [Internet]. 2021 Aug 23;19(1). <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-021-00629-8> (data dostępu: 23.05.2024 r.)

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xeljanz stosowanego 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, [REDACTED], Kraków 2023
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Xeljanz stosowanego 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, [REDACTED], Kraków 2023
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Xeljanz stosowanego 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, [REDACTED], Kraków 2023
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Xeljanz stosowanego 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, [REDACTED], Kraków 2023
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Xeljanz stosowanego 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, [REDACTED], Kraków 2023
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Xeljanz zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.12.2024.2.DPM