

**Załącznik nr 1.** Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.12.2024.2.DPM z dnia 15 marca 2024 r.

**W odpowiedzi na uwagi dotyczące wszystkich analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

**Uwaga 1) W modelu elektronicznym przesłanym przez wnioskodawcę dla prezentacji tofacytynibu w roztworze uwzględniono cenę z RSS niezgodną z wnioskiem. W zakładce „Parametry modelu”, komórka L133 wskazana cena hurtowa brutto wynosi [REDAKTOWANE] (§ 2 Rozporządzenia).**

Odpowiedź wnioskodawcy:

Przedstawiona przez Analityków Agencji uwaga dotycząca rozbieżności w wysokości cen hurtowych brutto między ceną wnioskowaną a załączoną w modelu elektronicznym jest słuszna. Różnice wynikają z zastosowanych zaokrągleń cen w formułach obliczeniowych. W odpowiedzi do uwagi Agencji usunięto niezgodność między wnioskowaną ceną hurtową brutto Xeljanz (tofacytynib), roztwór doustny, 1 mg/ml, 250, ml, GTIN: 05415062388723 a ceną uwzględnioną w modelu. Zmiana ceny hurtowej brutto na [REDAKTOWANE] spowodowała obniżenie kosztu całkowitego terapii tofacytynibem o 0,001%, co jednocześnie przekłada się na marginalne zmiany w wynikach inkrementalnych dla porównywanych terapii.

W związku z prośbą o aktualizację analiz względem aktualnego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł) zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 (Monitor Polski z 2023 r., poz. 1174), aktualizację względem Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania, a także względem aktualnych Komunikatów DGL dokonano aktualizacji analiz. Następną tabelą prezentuje zmiany oszacowanych kosztów pozostałych substancji czynnych uwzględnionych w analizie.

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł/mg]	
	Przed aktualizacją	Po aktualizacji
adalimumab	4,1923 zł	4,6460 zł
etanercept	4,5614 zł	5,0765 zł
tocilizumab	3,6720 zł	3,5890 zł
sekukinumab	10,2668 zł	10,1128 zł
metotreksat	2,3748 zł	2,5193 zł
sulfasalazyna	0,0012 zł	0,0012 zł
chlorochina	0,0026 zł	0,0027 zł

W kolejnej tabeli zestawiono wyniki analizy ekonomicznej w złożonej analizie oraz po aktualizacji analiz.

Kategoria kosztu	tofacytynib	adalimumab	etanercept	sekukinumab	tocilizumab
przed aktualizacją					
kwalfikacja	[REDAKTOWANE]	554 zł	554 zł	554 zł	554 zł
podanie	[REDAKTOWANE]	4 664 zł	4 664 zł	4 664 zł	9 756 zł

Kategoria kosztu	tofacyty nib	adalimumab	etanercept	sekukinumab	tocilizumab
lek	██████	7 758 zł	15 471 zł	31 005 zł	32 682 zł
diagnostyka i monitorowanie	██████	2 492 zł	2 492 zł	2 492 zł	2 492 zł
koszty towarzyszące	██████	3 415 zł	3 415 zł	3 415 zł	3 415 zł
działania niepożądane	██████	1 374 zł	769 zł	1 034 zł	672 zł
<b>łącznie</b>	██████	<b>20 258 zł</b>	<b>27 366 zł</b>	<b>43 164 zł</b>	<b>49 572 zł</b>
<b>Inkrementalne koszty</b>	-	██████	██████	██████	██████
<b>po aktualizacji</b>					
kwalifikacja	██████	554 zł	554 zł	554 zł	554 zł
podanie	██████	4 664 zł	4 664 zł	4 664 zł	9 756 zł
lek	██████	8 598 zł	17 218 zł	30 540 zł	31 943 zł
diagnostyka i monitorowanie	██████	2 492 zł	2 492 zł	2 492 zł	2 492 zł
koszty towarzyszące	██████	3 600 zł	3 600 zł	3 600 zł	3 600 zł
działania niepożądane	██████	1 374 zł	769 zł	1 034 zł	672 zł
<b>łącznie</b>	██████	<b>21 282 zł</b>	<b>29 298 zł</b>	<b>42 884 zł</b>	<b>49 018 zł</b>
<b>Inkrementalne koszty</b>	-	██████	██████	██████	██████
zmiana wyniku inkrementalnego		-2,25%	-5,78%	3,22%	9,23%

Wyniki inkrementalne TOF vs ADA i TOF vs ETA uległy obniżeniu o kolejno 2,25% oraz 5,78%, natomiast w porównaniu TOF vs SEK i TOF vs TOC wzrosły kolejno o 3,22% i 9,23%. Różnice spowodowane są zmianami cen jednostkowych uwzględnionych substancji czynnych.

**Uwaga 2)** Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

**Wyjaśnienie:** W ramach kryteriów włączenia do przeglądu wskazano w ramach MIZS:

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 po-wyżej 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.

Taki opis jest niezgodny z kryteriami włączenia do programu pacjentów z postacią nielicznostawową (tj. „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 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”).

Mając powyższe na uwadze nie jest jasne, czy w ramach przeglądu wnioskodawcy uwzględniono badania, w których uczestniczyli pacjenci z postacią nielicznostawową MIZS.

## Odpowiedź wnioskodawcy:

Do złożonego przeglądu systematycznego oraz odnalezionego w ramach niego badania rejestracyjnego JIA-I włączano chorych na MIZS z postacią wielostawową ( $\geq 5$  obrzękniętych stawów) oraz postacią nielicznostawową rozszerzającą się ( $\leq 4$  obrzękniętych stawów w początkowym okresie  $\leq 6$  miesięcy od rozpoznania choroby, a następnie przyrost do  $\geq 5$  obrzękniętych stawów – czyli w momencie włączenia do badania chorzy mieli zajęte  $\geq 5$  stawów, co wynika z definicji postaci choroby, spełniając w obu przypadkach ogólne kryterium zajęcia co najmniej 5 stawów). W takiej populacji lek Xeljanz ma wskazanie rejestracyjne w ChPL. Na podstawie kryteriów populacyjnych badania JIA-I i wskazania rejestracyjnego produktu Xeljanz zaproponowano projekt Programu Lekowego.

Złożone analizy dotyczyły proponowanego Programu Lekowego, który, podobnie jak badanie rejestracyjne, uwzględniał postać o początku wielostawowym ( $\geq 5$  obrzękniętych stawów od momentu rozpoznania) oraz postać o początku nielicznostawowym rozszerzającym ( $\leq 4$  obrzękniętych stawów w początkowym okresie  $\leq 6$  miesięcy od rozpoznania, a następnie przyrost do  $\geq 5$  obrzękniętych stawów, zgodnie z definicją postaci rozszerzającej).

Złożony wnioskowany Program Lekowy nie obejmował postaci nielicznostawowej przetrwałej (utrzymujący się powyżej 6 miesięcy obrzęk  $\leq 4$  stawów), w której to produkt Xeljanz nie ma rejestracji. Postać nielicznostawowa przetrwała została uwzględniona w Programie Lekowym dla tofacytynibu jako propozycja Ministerstwa Zdrowia w ramach uzgodnień programu. Należy zwrócić uwagę, że postać nielicznostawowa 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. Niemożliwe jest więc przedstawienie wyników leczenia tofacytynibem w populacji chorych z postacią nielicznostawowego przetrwałego MIZS ze względu na brak takich danych klinicznych. Mimo to, mając na uwadze fakt, że leki aktualnie objęte refundacją w programie lekowym (ADA, ETA, TOC) również nie posiadają wskazania rejestracyjnego w postaci nielicznostawowej przetrwałej ani danych klinicznych, zasadnym wydaje się postąpienie w analogiczny sposób – włączenie tofacytynibu do Programu Lekowego w szerszej populacji, obejmującej postać nielicznostawową przetrwałą.

Poniżej przedstawiono różnice pomiędzy wnioskowanym Programem Lekowym złożonym z analizami a PL uzgodnionym z MZ; różnice dotyczą definicji postaci nielicznostawowej MIZS, aktywności choroby i obecności czynników złej prognozy.

Wnioskowany PL złożony z analizami	Uzgodniony PL z MZ
<p>Do terapii tofacytynibem kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia, spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) wielostawowej lub <u>nielicznostawowej rozszerzającej się</u> postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej <u>5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością</u>, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i <u>oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej</u> skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym</p> <p>b) młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub</p>	<p>Do terapii tofacytynibem kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia, spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) 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</p> <p>b) <u>nielicznostawowej</u> postaci MIZS, <u>rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR)</u> i z obecnością co najmniej <u>2 stawów</u> obrzękniętych lub z ograniczoną</p>

<p>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.</p>	<p>ruchomością i bolesnością i <u>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/lekkami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące</u> każdym albo</p> <p>c) młodzieńczego łuszczykowego 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 ścięgnistych 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.</p>
---	--

Należy zwrócić uwagę, że nie tylko w badaniu dla tofacytynibu (*JIA-I*) oceniana populacja nie uwzględniała chorych z przetrwałą nielicznostawową postacią MIZS, również w badaniach dla analizowanych komparatorów (stanowiących leki aktualnie refundowane w ramach Programu Lekowego) taka postać MIZS nie była oceniana. W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do ocenianych badań dla tofacytynibu i komparatorów (ADA, ETA, TOC) z kryteriami uzgodnionego PL.

Badanie	Kryteria w badaniu; populacja badania
<p><i>JIA-I (TOF)</i></p>	<p>Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-). Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania).</p> <p>Choroba musiała być aktywna w ocenie badacza przynajmniej przez 6 tygodni przed skryningiem Przynajmniej zajętych 5 stawów (staw z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością) w momencie skryningu Brak odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym LMPCh, włączając metotreksat oraz leki biologiczne</p> <p>Podgrupa z postacią nielicznostawową rozszerzającą się obejmowała <b>28 chorych</b>. Mediana liczby <b>zajętych stawów</b> wynosiła 7 (IQR: 5; 11), a liczby <b>stawów z ograniczoną ruchomością</b> 5 (IQR: 2,5; 7,5). Mediana <b>10-stopniowej oceny aktywności choroby przez lekarza</b> wynosiła 6,8 (IQR: 4,8; 7,5). <b>Wysoka aktywność choroby</b> JADAS 20,6 (IQR 16,6; 24,6), <b>pomimo stosowania metotreksatu</b> (65%) i <b>doustnych glikokortykosteroidów</b> (32%) w momencie włączenia. Pacjenci stosujący <b>metotreksat</b> musieli przyjmować ten lek <b>przez ≥3 miesiące</b>. <b>Wcześniejsze stosowanie</b> konwencjonalnych LMPCh odnotowano u 92%, a biologicznych leków u 38%.</p>
<p><i>DE038 (ADA)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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</li> <li>▪ Aktywna choroba w momencie skryningu definiowana jako ≥5 obrzękniętych stawów i ≥3 stawy z ograniczeniem ruchomości pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ</li> </ul>

Lovell 2000 (ETA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnoza MIZS wg kryteriów ACR</li> <li>▪ Przebieg choroby z zajęciem wielu stawów</li> <li>▪ Utrzymywanie się aktywnej choroby, definiowanej jako <math>\geq 5</math> obrzękniętych stawów i <math>\geq 3</math> stawów z ograniczeniem ruchomości i towarzyszącym bólem i/lub tkliwością pomimo leczenia NLPZ i MTX (w niskich dawkach, <math>\geq 10</math> mg/m<sup>2</sup>/tydzień) wystarczająco długo, by ocenić powodzenie tego leczenia</li> </ul>
CHERISH (TOC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie MIZS, postaci wielostawowej (wMIZS) wg klasyfikacji ILAR, wMIZS z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) lub postać niełącznostawowa rozszerzająca MIZS</li> <li>▪ <math>\geq 5</math> aktywnych stawów, zdefiniowanych jako obecność obrzęku stawów (lub, w przypadku braku obrzęku, stawów z ograniczeniem ruchów oraz bólem przy wykonywaniu ruchów i/lub tkliwością przy palpacji), przy czym ograniczenie ruchów występowało w <math>\geq 3</math> aktywnych stawach</li> </ul>

**Uwaga 3)** Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

**Wyjaśnienie:** Nie przedstawiano analizy ekonomicznej dla pacjentów z mŁZS w wieku 2-5 lat.

W ramach AKL jako komparator dodatkowy uwzględniono placebo. Mając na uwadze, iż zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego, leczenie sekukinumabem w mŁZS jest dostępne dla pacjentów od 6. r.ż., w AE należy uwzględnić oszacowania dla populacji w wieku 2-5 lat porównując się z właściwym komparatorem, przy zastosowaniu odpowiedniej techniki analitycznej.

Odpowiedź wnioskodawcy: Zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym na dzień złożenia wniosku do terapii z zastosowaniem sekukinumabu z powodu mŁZS włączani są pacjenci od 6. r.ż., co stanowi jedną z głównych różnic w kryteriach kwalifikacji w porównaniu do zaproponowanych warunków refundacji dla leczenia tofacytynibem. Zgodnie z argumentacją przedstawioną w analizie ekonomicznej (*AE Xeljanz 2023*, Rozdział 10) do badania rejestracyjnego dla tofacytynibu stosowanego we wnioskowanych wskazaniach *Ruperto 2021* w wieku od 2. do 6. roku życia włączono 22 pacjentów z MIZS oraz 0 pacjentów z mŁZS, co jednocześnie wskazuje na niewielką liczbę pacjentów należących do subpopulacji pacjentów z mŁZS w wieku 2-5 lat. 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 tłuszczycowego 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.

**Uwaga 4)** AWB nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków

stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny oraz nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 4-5 Rozporządzenia).

**Wyjaśnienie:** Mając na uwadze, iż zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego, leczenie sekukinumabem w mŁZS jest dostępne dla pacjentów od 6. r.ż., w AWB należy uwzględnić oszacowania dla populacji w wieku 2-5 lat porównując się z właściwym komparatorem.

**Odpowiedź wnioskodawcy:** Zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym na dzień złożenia wniosku do terapii z zastosowaniem sekukinumabu z powodu mŁZS włączani są pacjenci od 6. r.ż., co stanowi jedną z głównych różnic w kryteriach kwalifikacji w porównaniu do zaproponowanych warunków refundacji dla leczenia tofacytynibem. Zgodnie z argumentacją przedstawioną w analizie ekonomicznej (*AE Xeljanz 2023*, Rozdział 10 oraz *BIA Xeljanz 2023*, Rozdział 10) do badania rejestracyjnego dla tofacytynibu stosowanego we wnioskowanych wskazaniach *Ruperto 2021* w wieku od 2. do 6. roku życia włączono 22 pacjentów z MIZS oraz 0 pacjentów z mŁZS, co jednocześnie wskazuje na niewielką liczbę pacjentów należących do subpopulacji pacjentów z mŁZS w wieku 2-6 lat. Jako że pacjenci w rozważanym zakresie wieku stanowią nieliczną grupę, pominięcie obliczeń wyłącznie dla wskazanej subpopulacji marginalnie wpływa na wyniki analizy wpływu na budżet. Dodatkowo należy zaznaczyć, że przeprowadzona analiza została wykonana dla populacji pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, co uwzględnia koszty ponoszone na terapię pacjentów w subpopulacji pacjentów w wieku 2-5 lat.

Należy zauważyć, że chorzy na mŁZS w wieku 2 do 5 r.ż. aktualnie nie mają dostępnego refundowanego leku biologicznego w obowiązującym Programie Lekowym, dlatego włączenie tofacytynibu do Programu Lekowego zapewniłoby tej grupie chorych (od 2 r.ż.) niezbędne leczenie, którego aktualnie są pozbawieni.

**Uwaga 5)** AWB nie zawiera oszacowania minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

**Wyjaśnienie:** W ramach oszacowań nie uwzględniono:

- a) alternatywnej liczebności populacji docelowej z mŁZS wynikającej z rozbieżnych wartości wskazanych przez ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów (w oszacowaniach w analizie podstawowej uwzględniono wartości średnie), w tym:
  - liczebności populacji leczonej z mŁZS,
  - alternatywnych udziałów w rynku TOF.

**Odpowiedź wnioskodawcy:** Oszacowanie liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej oparto o odpowiedzi ekspertów udzielone w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Na podstawie uśrednionych odpowiedzi obliczono liczbę pacjentów z mŁZS w oparciu o szacowaną liczbę pacjentów z MIZS. W odpowiedzi na uwagę agencji przedstawiono oszacowanie liczebności populacji z mŁZS w oparciu o odpowiedzi skrajne ankietowanych. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Parametr	2025	2026
<b>Analiza podstawowa (na podstawie średniej z odpowiedzi)</b>		
mŁZS/MIZS	■	■
Liczba pacjentów z mŁZS	■	■
<b>Wariant minimalny</b>		
mŁZS/MIZS	■	■
Liczba pacjentów z mŁZS	■	■
<b>Wariant maksymalny</b>		
mŁZS/MIZS	■	■
Liczba pacjentów z mŁZS	■	■

Uzyskane wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego oszacowania populacji przedstawiono w kolejnej tabeli.

	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Wariant minimalny</b>			
<b>Rok 1</b>			
Razem	■	■	■
Koszty leków	■	■	■
w tym: TOF (15,6%)	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■
<b>Rok 2</b>			
Razem	■	■	■
Koszty leków	■	■	■
w tym: TOF (31,6%)	■	■	■



Koszty podania leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i diagnostyki	██████	██████	█
Pozostałe koszty	██████	██████	██████
<b>Wariant maksymalny</b>			
<b>Rok 1</b>			
Razem	██████	██████	██████
Koszty leków	██████	██████	██████
w tym: TOF (15,6%)	██████	█	██████
Koszty podania leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i diagnostyki	██████	██████	█
Pozostałe koszty	██████	██████	██████
<b>Rok 2</b>			
Razem	██████	██████	██████
Koszty leków	██████	██████	██████
w tym: TOF (31,6%)	██████	█	██████
Koszty podania leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i diagnostyki	██████	██████	█
Pozostałe koszty	██████	██████	██████

W odniesieniu do podpunktu drugiego o alternatywnych udziałach w rynku tofacytynibu, przedłożona analiza wpływu na budżet płatnika zawierała dodatkowe warianty analizy – minimalny i maksymalny, w ramach których testowano alternatywne udziały tofacytynibu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (*BIA Xeljanz 2023*, Rozdział 3.4.2, Tabela 20, str. 32-33).

**Uwaga 6)** AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).



**Wyjaśnienie:** W ramach AWB wskazano oszacowania ekspertów dotyczące przyszłych udziałów, które wskazują, iż w ciągu pierwszych przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym nie dojdzie do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).

**Odpowiedź wnioskodawcy:** Udziały schematów leczenia stosowanych w terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów, zarówno w scenariuszu aktualnym, tj. przy braku refundacji tofacytynibu w obu wskazaniach oraz w scenariuszu nowym, zakładającym wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji oparto o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego. Na podstawie udzielonych odpowiedzi określono, że w przypadku refundowania leczenia tofacytynibem w ramach programu lekowego terapia TOF stopniowo będzie zastępowała terapie opcjonalne aktualnie finansowane w ramach programu B.33. Ze względu na przyjęty dwuletni horyzont czasowy w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono oszacowanie wydatków w okresie od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2026 r. W związku z uwagą analityków agencji o braku osiągnięcia równowagi na rynku przy przyjętej długości horyzontu czasowego przeprowadzono kalkulacje dla dłuższego okresu, tzn. od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2028 r. W poniższej tabeli zestawiono udziały porównywanych interwencji wykorzystane w obliczeniach.

Schemat	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>MIZS</b>				
TOF	■	■	■	■
ADA	■	■	■	■
ETA	■	■	■	■
TOC	■	■	■	■
RAZEM	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
<b>młZS</b>				
TOF	■	■	■	■
SEK	■	■	■	■
RAZEM	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

W kolejnej tabeli przedstawiono przyjęte liczby pacjentów w populacji docelowej w podziale na chorych z MIZS i młZS.

	Populacja docelowa MIZS	Populacja docelowa młZS
Rok 1	■	■
Rok 2	■	■

Rok 3	■	■
Rok 4	■	■

Wyniki AWB w horyzoncie 4-letnim przedstawiono w kolejnej tabeli.

	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Rok 1</b>			
Razem	■	■	■
Koszty leków	■	■	■
w tym: TOF (13,9%)	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■
<b>Rok 2</b>			
Razem	■	■	■
Koszty leków	■	■	■
w tym: TOF (31,6%)	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■
<b>Rok 3</b>			
Razem	■	■	■
Koszty leków	■	■	■
w tym: TOF (46,5%)	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■

Rok 4			
Razem	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
w tym: TOF (58,2%)	██████████	██	██████████
Koszty podania leków	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania i diagnostyki	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████

W kolejnych latach horyzontu analizy obserwowany jest dalszy wzrost całkowitych wydatków inkrementalnych płatnika przy jednoczesnym obniżeniu kosztów związanych z administracją leczenia oraz pozostałymi kosztami terapii.

**Uwaga 7)** Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

**Wyjaśnienie:** Założenia przyjęte w kolejnych etapach oszacowań liczebności populacji docelowej w przypadku MIZS zostały oparte na prognozach liczebności populacji w PL B.33, zaś w przypadku mŁZS wykorzystano wyłącznie dane przedstawione przez ekspertów klinicznych. Nie przedstawiono informacji o przeszukaniu alternatywnych źródeł danych, w tym epidemiologicznych. W związku powyższym AWB wymaga uzupełnienia ww. kwestii.

**Odpowiedź wnioskodawcy:** W równolegle przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego (APD *Xeljanz 2023*) wskazano na wysokie zróżnicowanie danych epidemiologicznych występowania MIZS w zależności od źródła, gdzie częstość występowania MIZS niezależnie od postaci wahała się od 4 do 14 zachorowań na 100 000 dzieci. Z tego względu w ramach analizy wpływu na budżet odstąpiono od oszacowania epidemiologicznego populacji docelowej. W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji przeprowadzono wyszukiwanie alternatywnych źródeł danych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów z mŁZS. W trakcie przeglądu zasobów internetu odnaleziono 9 publikacji dotyczących populacji pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS), wśród których wyodrębniono subpopulację pacjentów z młodzieńczym tłuszczycowym zapaleniem stawów (mŁZS). Wyniki wyszukiwania zestawiono poniżej.

Publikacja	Liczba pacjentów z MIZS	w tym odsetek pacjentów z mŁZS
<i>Canovas 2020</i>	3 216	6,0%
<i>Jones 2020</i>	297	4,4%
<i>Listing 2018</i>	953	4,2%

<i>Milatz 2019</i>	5 879	5,8%
<i>Shoop-Worrall 2021</i>	1 184	7,2%
<i>Žuber 2015</i>	461	1,7%
<i>Berard 2014</i>	659	8,2%
<i>Weiss 2012</i>	2 571	6,3%
<i>Guzman 2015</i>	1 104	5,8%
<b>Ważony odsetek pacjentów z mŁZS wśród pacjentów z MIZS</b>		<b>5,9%</b>

Na podstawie odnalezionych publikacji określono, że liczba pacjentów z mŁZS wśród pacjentów z MIZS waha się w przedziale od 1,7% do 8,2%. Obliczony średni odsetek pacjentów z mŁZS wśród pacjentów z MIZS ważony liczbą pacjentów w badaniu wskazuje, że wśród wszystkich pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, 5,9% należy do populacji pacjentów z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów. Przedstawione wartości są znacząco niższe w porównaniu do odpowiedzi udzielonych przez ankietowanych ekspertów klinicznych, gdzie stosunek mŁZS do MIZS określono na ok. 0,7:1, co na podstawie doświadczenia ankietowanych odpowiada rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej w Polsce.

#### Literatura:

<i>Canovas 2020</i>	Cánovas R, Cobb J, Brozynska M, Bowes J, Li YR, Smith SL, Hakonarson H, Thomson W, Ellis JA, Abraham G, Munro JE, Inouye M. Genomic risk scores for juvenile idiopathic arthritis and its subtypes. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020 Dec;79(12):1572-1579. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217421. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887683; PMCID: PMC7677485.
<i>Jones 2020</i>	Jones AP, Clayton D, Nkhoma G, Sherratt FC, Peak M, Stones SR, Roper L, Young B, McErlane F, Moitt T, Ramanan AV, Foster HE, Williamson PR, Deepak S, Beresford MW, Baildam EM. Different corticosteroid induction regimens in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: the SIRJIA mixed-methods feasibility study. <i>Health Technol Assess.</i> 2020 Jul;24(36):1-152. doi: 10.3310/hta24360. PMID: 32758350; PMCID: PMC7443738.
<i>Listing 2018</i>	Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, Foell D, Heiligenhaus A, Klein A, Horneff G, Ganser G, Haas JP, Klotsche J, Minden K. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). <i>Arthritis Res Ther.</i> 2018 May 30;20(1):106. doi: 10.1186/s13075-018-1588-x. PMID: 29848349; PMCID: PMC5977761.
<i>Milatz 2019</i>	Milatz F, Klotsche J, Niewerth M, Geisemeyer N, Trauzeddel R, Weißbarth-Riedel E, Kallinich T, Peitz J, Hartmann M, Minden K. Participation in school sports among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis in the German National Paediatric Rheumatologic Database, 2000-2015: results from a prospective observational cohort study. <i>Pediatr Rheumatol Online J.</i> 2019 Feb 11;17(1):6. doi: 10.1186/s12969-019-0306-9. PMID: 30744659; PMCID: PMC6371582.

<i>Shoop-Worrall 2021</i>	Shoop-Worrall SJW, Hyrich KL, Wedderburn LR, Thomson W, Geifman N; CAPS the CLUSTER Consortium. Patient-reported wellbeing and clinical disease measures over time captured by multivariate trajectories of disease activity in individuals with juvenile idiopathic arthritis in the UK: a multicentre prospective longitudinal study. <i>Lancet Rheumatol.</i> 2020 Dec 4;3(2):e111-e121. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30269-1. Erratum in: <i>Lancet Rheumatol.</i> 2021 Mar 24;3(4):e250. PMID: 33554133; PMCID: PMC7843954.
<i>Żuber 2015</i>	Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. <i>Reumatologia.</i> 2015;53(3):125-30. doi: 10.5114/reum.2015.53133. Epub 2015 Aug 7. PMID: 27407238; PMCID: PMC4847302.
<i>Berard 2014</i>	Berard RA, Tomlinson G, Li X, Oen K, Rosenberg AM, Feldman BM, Yeung RS, Bombardier C. Description of active joint count trajectories in juvenile idiopathic arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2014 Dec;41(12):2466-73. doi: 10.3899/jrheum.130835. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25274882.
<i>Weiss 2012</i>	Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA; CARRA Registry Investigators. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. <i>J Rheumatol.</i> 2012 Dec;39(12):2341-51. doi: 10.3899/jrheum.120642. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23070991; PMCID: PMC3513507.
<i>Guzman 2015</i>	Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, Scuccimarri R, Berard R, Tse SM, Morishita K, Stringer E, Johnson N, Levy DM, Duffy KW, Cabral DA, Rosenberg AM, Larché M, Dancey P, Petty RE, Laxer RM, Silverman E, Miettunen P, Chetaille AL, Haddad E, Houghton K, Spiegel L, Turvey SE, Schmeling H, Lang B, Ellsworth J, Ramsey S, Bruns A, Campillo S, Benseler S, Chédeville G, Schneider R, Yeung R, Duffy CM; ReACCh-Out investigators. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Oct;74(10):1854-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205372. Epub 2014 May 19. PMID: 24842571.

**Uwaga 8)** AWB nie zawiera dowodów spełnienia wymagań, spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymogu, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy. (§ 6 ust. 6 Rozporządzenia).

**Wyjaśnienie:** W uzasadnieniu wyboru grupy limitowej nie powołano się na odpowiedni art. ustawy.

Odpowiedź wnioskodawcy: Dz.U.2023.0.826, art. 15., ust. 2

Do grupy limitowej kwalifikuje się:

1. lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
2. środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:
  - a) tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
  - b) podobnej skuteczności.

Załączniki do pisma:

- Model elektroniczny *Xeljanz MIZS CMA\_BIA\_AR\_v\_1.1*