

## Załącznik 1

W odniesieniu do pkt I. przedmiotowego pisma i uwagi Agencji stwierdzającej, że przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o równoważnej skuteczności i bezpieczeństwie tofacytynibu w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem i tocylizumabem jest niezasadne.

**Mając na uwadze ograniczenia i niepewność dostępnych danych klinicznych, wydaje się, iż wnioskowanie o równoważności klinicznej tofacytynibu (TOFA) i leków biologicznych stosowanych w leczeniu RZS jest podejściem prawidłowym. Takie podejście jest spójne także z wnioskami wynikającymi z oceny TOFA przeprowadzonej przez inne agencje HTA, w tym również przez NICE.**

Mając na uwadze porównanie wnioskowanej technologii z głównymi komparatorami, tj. refundowanymi w RZS lekami biologicznymi, w ramach analizy efektywności klinicznej oceniano dowody bezpośrednie z badań *head-to-head* (tylko vs adalimumab) oraz pośrednie uzyskane w metaanalizie sieciowej (wszystkie leki biologiczne, w tym również adalimumab).

### **Porównanie bezpośrednie**

Na podstawie dostępnych badań RCT (*ORAL Standard* i *ORAL Strategy*) możliwe było porównanie przede wszystkim terapii tofacytynibem w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) z adalimumabem, również w połączeniu z MTX. Warto zaznaczyć, że w obu badaniach testowano hipotezę *non-inferiority*, zatem na ich podstawie można wnioskować przede wszystkim o porównywalności ocenianych terapii. Porównawcza ocena objęła 10 punktów końcowych dot. skuteczności oraz 16 punktów związanych z bezpieczeństwem porównywanych terapii. W przypadku następujących punktów końcowych: odpowiedź ACR20, odpowiedź ACR 50, klinicznie istotna poprawa w ocenie niepełnosprawności (HAQ-DI), średnia zmiana stopnia niepełnosprawności (HAQ-DI), remisja choroby, niska aktywność choroby, średnia zmiana aktywności choroby oraz klinicznie istotna poprawa jakości życia i innych wskaźników PROs, zarówno wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach, jak i wyniki metaanaliz, **nie uzyskały istotności statystycznej**. Jedynie w przypadku punktu końcowego ACR70 mierzonego po 6 mies. obserwacji, wynik uzyskany w badaniu *ORAL Standard* uzyskał istotność statystyczną na korzyść TOFA. Natomiast wynik metaanalizy obu badań *ORAL* nie był statystycznie istotny, a dodatkowo, w okresie 12 mies. obserwacji, różnice w częstości uzyskiwania ACR70 w badaniu *ORAL Standard* przestały być istotne statystycznie. Jednocześnie, dla punktu końcowego „średnia zmiana jakości życia lub innych wskaźników PROs”, w kwestionariuszu SF-36 w poszczególnych skalach i kategoriach uzyskano w większości przypadków różnice istotne statystycznie na korzyść TOFA, jednakże ta sama ocena uwzględniająca istotność kliniczną obserwowanych różnic, takiej istotności nie osiągnęła.

W odniesieniu do danych dotyczących bezpieczeństwa ocenianych terapii, brak różnic istotnych statystycznie zaobserwowano w przypadku następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs), ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane, zakończenie leczenia z powodu AEs, poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane,

zgony, ciężkie zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, zakażenie dróg moczowych, nudności, pozostałe AEs (badanie ORAL Standard) oraz AEs specjalnego znaczenia. Jedynie w przypadku punktów: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) i podwyższenie aktywności ALT, w badaniu ORAL Standard zaobserwowano wyniki istotne statystycznie na korzyść TOFA (utrata istotności w metaanalizie), a także w przypadku oceny parametrów laboratoryjnych, takich jak średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej dla liczby neutrofilii, stężenia hemoglobiny, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i kreatyniny w surowicy okazała się istotnie różna, na korzyść jednego, lub drugiego leku.

Zatem na podstawie analizy wyników porównania bezpośredniego widać wyraźnie, że skuteczność i bezpieczeństwo terapii z udziałem TOFA jest co najmniej porównywalne do terapii adalimumabem, a pojedyncze wyniki wskazują nawet **na jego przewagę** nad przyjętymi komparatorami. Jednakże w kontekście najistotniejszych punktów końcowych jedynym, wnioskiem który należy przyjąć jest **równoważność kliniczna porównywanych terapii**.

### Porównanie pośrednie

Do porównania pośredniego włączono 69 badań z randomizacją, prowadzonych w układzie równoległym, opisanych w 88 publikacjach umożliwiającym wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu podawanego w monoterapii lub skojarzeniu z klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs), z lekami biologicznymi, refundowanymi w Polsce w ramach programu lekowego leczenia RZS B.33: adalimumabem [ADA], certolizumabem [CER], etanerceptem [ETN], golimumabem [GOL], infliksymabem [INF], tocilizumabem [TOC] i rytuksymabem [RTX]. Zgodnie z zaleceniami programu lekowego, leki stanowiące komparatory powinny być stosowane w skojarzeniu z csDMARDs, jednak w przypadku przeciwwskazań do zastosowania metotreksatu dopuszczana jest również monoterapia ADA, CER, ETN i INF.

Porównanie pośrednie przeprowadzono dla populacji po niepowodzeniu klasycznych DMARDs (możliwa ocena dla 11 punktów końcowych) oraz po niepowodzeniu leczenia biologicznego (ocena 7 punktów końcowych). Poniżej przedstawiono podsumowanie obserwowanych różnic między ocenianymi terapiami dla kolejnych punktów końcowych, przygotowane na podstawie Analizy efektywności klinicznej dla leku Xeljanz (tofacytynib), złożonej z wnioskiem refundacyjnym do Ministra Zdrowia.

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|------------|
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
5) [REDACTED]

Wnioski z porównania pośredniego są podobne, jak w przypadku porównania bezpośredniego z adalimumabem – jedynym uprawnionym wnioskiem z analizy jest **równoważność kliniczna porównywanych terapii**, z zaznaczeniem, że są pewne przesłanki wskazujące na przewagę tofacytynibu. Należy przy tym pamiętać, że porównanie pośrednie z założenia wiąże się z mniejszą wiarygodnością wyników i ograniczeniami. Wykorzystany w obliczeniach model matematyczny (metaanaliza sieciowa – z ang. *mixed treatment*) jest wrażliwy na czynniki wpływające na skuteczność poszczególnych komparatorów (zarówno demograficzne: np. wiek chorych, jak również kliniczne: wyjściowa aktywność choroby, czas trwania). W praktyce jednak heterogeniczność badań jest niemożliwa do uniknięcia, i w analizowanym porównaniu pośrednim, jej obecność była zapewne przyczyną uzyskania istotności statystycznej w przypadku niektórych punktów końcowych. Jednakże różnice te mają charakter bardziej przypadkowy, niż wskazujący na istnienie pewnego trendu.

Podsumowując, z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej można wyciągnąć wniosek, że przedstawione dowody naukowe potwierdzają, że **wyniki zdrowotne porównywanych terapii są równorzędne**.

Mamy więc do czynienia z sytuacją opisaną w Wytycznych oceny technologii medycznych (v. 3.0), które wyraźnie wskazują, że w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej **równorzędności klinicznej** porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (Rozdział 4.4. Technika analityczna). Zatem przyjęte w raporcie dla leku Xeljanz (tofacytynib) podejście analityczne (analiza minimalizacji kosztów) **wydaje się prawidłowe**, a w kontekście możliwej przewagi TOFA, nawet konserwatywne. Co istotne, takie podejście jest korzystne dla płatnika publicznego i pacjentów oraz niweluje w analizie ekonomicznej wpływ niepewności w oszacowaniu różnic klinicznych na korzyść tofacytynibu.

Warto zauważyć, że podobną argumentację stosuje również sama Agencja. Na przykład w AWA dla leku Abasaglar (OT.4350.13.2016), gdzie przedmiotem oceny była insulina glargine. W analizie ekonomicznej dla leku Abasaglar przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównań z insuliną izofanową NPH oraz mieszkankami insulinowymi, a także analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z insuliną detemir. Analitycy Agencji stwierdzili m.in., że „*Ponadto należy zwrócić uwagę, że dane dotyczące skuteczności IG użyte w AE opierają się na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę, w którym jak zauważono w rozdziale 4. dowody na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii są umiarkowanej jakości. Wnioskowanie opiera się bowiem na nielicznych istotnych statystycznie wynikach metaanaliz, które ponadto często są niejednoznaczne.*” (Rozdział 5.3.2 AWA Abasaglar). W rozdziale 5.3.4. znajduje się następujący komentarz: „*W związku z niejednoznacznymi dowodami na wyższą skuteczność IG w stosunku do komparatorów wnioskodawca został wezwany do przedstawienia wyników analizy minimalizacji*

*kosztów (CMA) przeprowadzonej w ramach analizy wrażliwości. W związku z brakiem uzupełnienia analizy przez wnioskodawcę **analiticy Agencji przeprowadzili CMA w rocznym horyzoncie czasowym w ramach obliczeń własnych***".

Trudno nie zauważyć analogii między oceną produktu Abasaglar, a oceną leku Xeljanz – w obu przypadkach mamy do czynienia z ograniczonymi dowodami na przewagę wnioskowanej technologii. Tymczasem w przypadku insuliny glargine Agencja wskazuje na zasadność wykonania analizy minimalizacji kosztów, a w przypadku TOFA przeciwnie, oczekuje przeprowadzenia analizy kosztów-żyteczności. Można uznać, że przypadek insuliny glargine **potwierdza zasadność przyjęcia konserwatywnego założenia o równoważności klinicznej tofacytynibu i leków biologicznych w RZS i przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów.**

Warto również przytoczyć wnioski opracowań wtórnych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby analizy klinicznej dla leku Xeljanz. Poniżej w tabeli przedstawiono wnioski ze wszystkich włączonych opracowań.

| Nazwa badania | Cel badania   | Wnioski   |
|---------------|---|---|
| Bergrath 2017 | Porównanie TOFA z leczeniem biologicznym u chorych na RZS z niepowodzeniem csDMARDs – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa           | <b>TOFA charakteryzuje się podobną skutecznością i częstością przerywania leczenia z powodu AEs w porównaniu do biologicznych DMARDs u chorych na RZS DMARD-IR.</b>   |
| Singh 2017    | Porównanie bDMARDs i TOFA z PBO lub MTX/inne DMARDs u chorych na RZS z niepowodzeniem bDMARDs – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa | W metaanalizie wykazano istotną statystycznie poprawę ACR50 dla TNFi, non-TNFi i TOFA (wszystkie w skojarzeniu z MTX) versus MTX/DMARDs.<br>Pod względem przerywania leczenia z powodu AEs nie wykazano różnicy pomiędzy TOFA + MTX a MTX/ inne DMARDs, natomiast bDMARDs+MTX w porównaniu do MTX charakteryzuje większy odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu AEs (5% i więcej).   |
| Park 2017     | Porównanie częstości przerywania leczenia tofacytynibem oraz lekami biologicznymi DMARDs – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową      | <b>W przeprowadzonych porównaniach nie wykazano znamienych statystycznie różnic w RR pomiędzy tofacytynibem a pozostałymi rozpatrywanymi lekami biologicznymi</b> , na podstawie uzyskanych przedziałów wiarygodności. Autorzy oceniali również konserwatywnie prawdopodobieństwo uzyskania RR < 1, przyjmując że gdy przekracza ono 90%, lek biologiczny powoduje istotnie mniej przerwań leczenia niż tofacytynib. Przy tym konserwatywnym założeniu, zarówno TNFi jako grupa, jak również RTX, związane były z istotnie mniejszym ogólnym ryzykiem przerywania leczenia niż terapia tofacytynibem. |
| Wells 2017    | Ocena efektywności stosowania TNFi, innych bDMARDs oraz tofacytynibu  | Autorzy stwierdzili, że u pacjentów z RZS nie odpowiadających na leczenie TNFi, zmiana na   |

|                 |   |  |
|-----------------|---|--|
|                 | u chorych po niepowodzeniu TNFi – przegląd systematyczny z metaanalizą  | inny TNFi ma podobną skuteczność co zmiana na inny bDMARDs.<br>Na podstawie badania ORAL Step można stwierdzić, że około połowa pacjentów otrzymujących tofacytynib uzyskuje ACR20, około 37% ACR50, natomiast około 16% chorych uzyskuje poprawę ACR70.   |
| Hazlewood 2016  | Porównanie ze sobą MTX, MTX+csDMARD, MTX+bDMARD, MTX+TOFA u chorych na RZS MTX-IR lub nieleczonych wcześniej MTX – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa  | Wśród populacji z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX stwierdzono wyższość (superiority) MTX+TOFA nad MTX mono w kontekście odpowiedzi ACR50. Skuteczność w uzyskiwaniu kontroli aktywności choroby oraz tolerancja leczenia były podobne w leczeniu MTX+SSZ+HCQ lub MTX + większość bDMARDs lub MTX+TOFA wśród populacji z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie MTX lub nieleczonych wcześniej MTX.   |
| Hazlewood 2016a | Porównanie MTX w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs, bDMARDs oraz TOFA u dorosłych chorych na RZS, wcześniej nieleczonych MTX lub z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie MTX – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa | MTX+SSZ+HCQ uzyskuje lepsze rezultaty (superiority) względem monoterapii MTX i nie różni się znamienne statystycznie od terapii bDMARDs i TOFA w populacji z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX lub nieleczonych wcześniej MTX.  |
| Lee 2016        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TOC, RTX, ABA, TOFA u chorych na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie TNFi – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa  | <b>Grupa leczona TOC (8 mg) wykazała istotnie wyższy odsetek odpowiedzi ACR20 w porównaniu do grup leczonych RTX i TOFA.</b><br>Wszystkie bDMARDs i TOFA osiągnęły lepszy wynik w odniesieniu do ACR20 w porównaniu do PBO.<br>Dla analizowanych interwencji ranking prawdopodobieństwa na podstawie uzyskiwania odpowiedzi ACR20 (na podstawie SCURA) przedstawia się następująco: RTX>ABA>TOC (4 mg)>TOFA (10 mg)>TOFA (5 mg)> PBO.<br><b>W ocenie bezpieczeństwa najlepiej wypada TOFA i PBO (wycofanie z powodu AEs) w porównaniu z pozostałymi biologicznymi interwencjami.</b> |
| Singh 2016      | Porównanie bDMARDs oraz TOFA z klasycznymi DMARDs za pomocą MTC w leczeniu RZS u pacjentów po niekompletnej odpowiedzi na leczenie MTX lub innymi klasycznymi DMARDs – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa.                             | Zarówno TOFA mono jak i w skojarzeniu z MTX/ DMARDs charakteryzuje się istotnie wyższą szansą uzyskania odpowiedzi ACR50 w porównaniu do PBO.<br><b>Porównując TOFA z ETN jak i TOFA ze zbiorczo zebranymi TNFi otrzymujemy znamienne wyższą szansę uzyskania odpowiedzi ACR50.</b><br>Pod względem występowania SAEs TOFA   |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
|             |   | mono jest bezpieczniejszy od bDMARDs w skojarzeniu z MTX jak i od TOFA w skojarzeniu z MTX.<br><b>Z kolei TOFA w skojarzeniu z MTX wykazuje wyższą szansę wystąpienia SAEs niż bDMARDs w skojarzeniu z DMARDs.</b>  |
| Singh 2016a | Porównanie bDMARDs mono (TNFi lub nonTNFi) lub TOFA (wszystkie w monoterapii) z PBO lub MTX/inne DMARDs w leczeniu dorosłych RZS MTX-IR/ inne DMARDs-IR – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa | Efektywność leczenia RZS u chorych MTX-IR/inne DMARDs-IR była wyższa w leczeniu bDMARDs lub TOFA mono w odniesieniu do PBO.<br>Nie uzyskano istotnych wyników w kontekście przerwania leczenia z powodu AEs zarówno w przypadku bDMARDs jak i TOFA w porównaniu do PBO. Istotny statystycznie w tym kontekście okazał się zbiorczy wynik dla TNFi w porównaniu z PBO, które cechuje wyższy odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu AEs. |
| Vieira 2016 | Porównanie TOFA z leczeniem biologicznym u chorych na RZS z niepowodzeniem TNFi – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa   | <b>TOFA 5 mg p.o. BID pod względem skuteczności i częstości występowania AEs jest porównywalny do obecnie dostępnych bDMARDs (na podst. 24-tyg. okresu obserwacji).</b><br>Zarówno TOFA jak i bDMARDs wykazują lepszą skuteczność w leczeniu RZS w stosunku do PBO. Częstość przerywania leczenia, AEs oraz SAEs są porównywalne dla grup TOFA, bDMARDs i PBO.  |

Wnioski dotyczące porównania wprost TOFA i bDMARDs zawarto w 5 opracowaniach wtórnych. W przeglądach Bergrath 2017, Park 2017 i Vieira 2016 stwierdzono, że terapie te są porównywalne, w przeglądzie Singh 2016 wskazano dla pojedynczych punktów końcowych na wyższą skuteczność, ale mniej korzystny profil bezpieczeństwa TOFA, a z kolei w opracowaniu Lee 2016 odwrotnie, przewagę TOC dla punktu ACR20 i przewagę dla TOFA w kwestii częstości przerwania leczenia z powodu AEs. Wyniki tych opracowań są więc całkowicie spójne z wynikami analizy klinicznej dla leku Xeljanz – pojawiają się pojedyncze wyniki wskazujące raz na korzyść, raz na niekorzyść TOFA, ale generalne wnioskowanie pokazuje, że **TOFA i leki biologiczne stosowane w RZS są klinicznie porównywalne.**

Analitycy Agencji w swoich uwagach powołali się na brytyjską agencję NICE, która w ocenie tofacytynibu (w rozważanym wskazaniu) zaakceptowała technikę analityczną w postaci analizy kosztowo-żyteczność (TA480 z dnia 11.10.2017). Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z wytycznymi NICE „*Guide to the methods of technology appraisal 2013. Process and methods. Published: 4 April 2013; nice.org.uk/process/pmg9*” analiza kosztów efektywności (żyteczności) jest jedyną dopuszczalną opcją (Rozdział 5.1), a analiza minimalizacji w ogóle nie jest w tym dokumencie wymieniana. Zatem w przypadku aplikacji dla TOFA w zasadzie nie było innej możliwości, niż złożenie do NICE analizy kosztów-żyteczności.

NICE w swojej rekomendacji po pierwsze uznał, że zakres dowodów klinicznych jest adekwatny i wystarczający do podjęcia decyzji refundacyjnej. Po drugie, stwierdzono, że w populacji docelowej

pacjentów z RZS istniejące dowody potwierdzają wyższą skuteczność terapii TOFA+MTX w porównaniu do klasycznych DMARDs (*“Clinical trial evidence shows tofacitinib plus conventional DMARDs is more effective than conventional DMARDs alone for treating moderate and severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional or biological DMARDs.”*). Natomiast jeśli chodzi o porównanie z lekami biologicznymi, to podkreślono, że terapia z udziałem tofacytynibu jest nie mniej skuteczna, niż zastosowanie adalimumabu (*“Clinical trial evidence also shows that tofacitinib plus methotrexate is not worse in effectiveness than the biological DMARD adalimumab plus conventional DMARDs in people whose disease has responded inadequately to conventional DMARDs.”*). Dalej, w przypadku porównania z innymi lekami biologicznymi, NICE stwierdził, iż **tofacytynib wykazuje podobną skuteczność jak inne leki**, które zostały przez tę agencję ocenione (*“This shows that tofacitinib works as well as most of the biological DMARDs which NICE has already recommended in this indication”*). Dodatkowo, w dyskusji dotyczącej dowodów, na podstawie których przyjęto **pozytywną rekomendację** dla tofacytynibu, wskazano, że zarówno w populacji po niepowodzeniu klasycznych DMARDs oraz w przypadku niepowodzenia leczenia biologicznego, tofacytynib wykazywał podobną do innych leków biologicznych odpowiedź wg kryteriów EULAR (*“similar EULAR response rates to biological DMARDs plus conventional DMARDs”*). Warto jeszcze dodać, że oprócz wymagań wynikających ze wspomnianych **wytycznych HTA NICE**, zastosowanie przez firmę Pfizer podejście z wykorzystaniem analizy koszt-żyteczność mogło wynikać z faktu, iż wszystkie poprzednie oceny dla leków biologicznych bazowały na podobnym modelu, który pierwotnie został skonstruowany w celu wykazania skuteczności pierwszych terapii biologicznych nad lekami klasycznymi, być może dlatego przyjęto, że najlepiej będzie konsekwentnie zastosować zaakceptowane wcześniej podejście (*“It was based on the model used by the assessment group during the production of NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis.”*). Jakkolwiek więc, NICE zaakceptował przedstawioną ocenę ekonomiczną z wykorzystaniem analizy koszty-żyteczność, to jednak wnioski płynące z rekomendacji TA480 wyraźnie wskazują na równoważność kliniczną TOFA i terapii biologicznych. W takiej sytuacji **zasadne wydaje się jednak zastosowanie analizy minimalizacji kosztów**. Co zresztą miało miejsce w innych przypadkach – w ramach oceny NICE stwierdzono, że 9 wniosków ocenianych przez inne agencje HTA (CADTH – 4, PBAC – 4 i SMC 1) opierało ocenę ekonomiczną na analizie minimalizacji kosztów. Przykładowo, w rekomendacji SMC wyraźnie wskazano, że na podstawie porównania pośredniego, najbardziej uzasadnionym podejściem analitycznym jest analiza minimalizacji kosztów (*“Given the results of the NMAs presented by the submitting company, the CMA appears the most relevant base case approach to assess the cost-effectiveness of tofacitinib and therefore only results of the CMA are presented below.”*, SMC No 1298/18).

Dodatkowo, w ocenie NICE leku z tej samej grupy co tofacytynib – barycytynibu – argumentacja dotycząca dowodów klinicznych i wniosków z nich płynących jest niemalże identyczna, jak w przypadku produktu Xeljanz. Jest to kolejny lek, w którego ocenie konsekwentnie wykorzystano ten sam znany i zwalidowany model ekonomiczny (*“It was based on the model used by the assessment group during the production of NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis.”*), choć i w tym przypadku NICE stwierdza, że barycytynib jest tak samo skuteczny jak ADA, a w ramach



porównania pośredniego uzyskano wyniki świadczące o jego porównywalności z innymi lekami biologicznymi („*Baricitinib plus conventional DMARDs was also shown to have similar effectiveness to the biological DMARD adalimumab in people whose disease has responded inadequately to conventional DMARDs. Because there are no trials which compare baricitinib with other biological DMARDs, the company did an indirect comparison. Baricitinib was shown to work as well as most of the biological DMARDs which NICE has already recommended in this indication.*”). Wydaje się więc, że zastosowanie analizy kosztów-użyteczność we wnioskach składanych do NICE wynika raczej z wymagań formalnych nakładanych przez wytyczne NICE oraz częściowo z chęci bezpiecznej kontynuacji sprawdzonego i zaakceptowanego podejścia analitycznego, niż z wniosków płynących z analizy dowodów klinicznych, i dlatego **nie może być samo w sobie argumentem przemawiającym za podobnym podejściem w warunkach polskich.**

Nawet zakładając optymistycznie, że tofacytynib jest istotnie skuteczniejszy od leków biologicznych, stanowiących zasadne komparatory w polskich warunkach, i biorąc pod uwagę zastrzeżenia przedstawione powyżej (brak spójności wyników oceny klinicznej – istotność statystyczna tylko w zakresie pojedynczych punktów końcowych, ograniczenia wnioskowania na podstawie porównania pośredniego), to przyjęcie analizy minimalizacji kosztów jako podejścia analitycznego, zakładającego brak różnic w efektywności klinicznej ocenianych (przy założeniu, że potencjalnie mogą one występować na korzyść tofacytynibu) jest podejściem skrajnie konserwatywnym i stanowi dodatkową korzyść dla płatnika publicznego i pacjentów. Przygotowując model ekonomiczny zakładający wyższość TOFA, należałoby oczekiwać także wyższego akceptowalnego kosztu terapii i co za tym idzie, wyższych cen progowych w porównaniu z komparatorami biologicznymi. Co więcej, ponieważ proponowany koszt terapii TOFA jest niższy, niż większość analizowanych leków biologicznych, w analizie kosztów-użyteczności można by oczekiwać dominacji tofacytynibu (niższe koszty i wyższa skuteczność Xeljanz). Minimalizacja kosztów nie uwzględnia ewentualnych dodatkowych korzyści klinicznych generowanych przez TOFA, zatem przedstawione przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym i analizach propozycje finansowe są bardziej korzystne dla płatnika i pacjentów.

W odniesieniu do pkt I. przedmiotowego pisma i uwagi Agencji dotyczącej odstąpienia od obliczenia wskaźników CUR ze względu na fakt, iż nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13. ust 3. Ustawy refundacyjnej.

Argumentacja przedstawiona w treści analizy ekonomicznej opiera się na rozumowaniu, iż art. 13. ust. 3. ustawy refundacyjnej ma zastosowanie w przypadku, gdy nie istnieją żadne wiarygodne, bezpośrednie dowody, które pozwoliłyby na porównanie ocenianej technologii z technologiami refundowanymi. W przypadku leku Xeljanz taka sytuacja nie zachodzi, gdyż istnieją badania kliniczne pozwalające na przeprowadzenie takiego porównania nie tylko z leczeniem standardowym, ale także z jednym z leków biologicznych (ADA) i zostały one szeroko opisane w analizie efektywności klinicznej. Natomiast ostateczny wybór komparatorów w analizie ekonomicznej uwzględnia realia systemu ochrony zdrowia w Polsce, w tym możliwość refundowania tego leku w ramach programu lekowego, obok finansowanych obecnie wielu terapii biologicznych w RZS.

Pomijając kwestię konieczności zastosowania mechanizmu uregulowanego w art. 13. ust. 3, należy zwrócić uwagę, że obliczenie wskaźników CUR w sytuacji, gdy dowody kliniczne nie pozwalają na

wiarygodne porównanie ocenianych interwencji (brak badań *head-to-head*) ma na celu przede wszystkim obliczenie ceny progowej, przy której CUR dla terapii wnioskowanej jest na poziomie komparatora (z najkorzystniejszym CUR). Kalkulacja tego parametru może uwzględniać różne wartości efektu (QALY), jednakże w przypadku porównania TOFA z lekami biologicznymi nie można mówić o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie, zatem obliczając wskaźnik CUR, należałoby przyjąć taką samą wartość efektu dla wszystkich porównywanych terapii. A w takim przypadku, uzyskane ceny progowe miałyby identyczną wartość, jak te, które oszacowano w oparciu o przeprowadzoną analizę minimalizacji kosztów. W związku z tym, oszacowanie wskaźników CUR w przypadku oceny leku Xeljanz wydaje się zbędne i nie mające wpływu na wnioskowanie z analizy ekonomicznej.

W odniesieniu do pkt II. przedmiotowego pisma i uwagi Agencji dotyczącej braku informacji na temat ekspertów, których opinie wykorzystano w analizach.

Poniżej przedstawiono nazwiska ekspertów, którzy uczestniczyli w badaniu ankietowym.

|             | Imię i nazwisko | Nazwa i adres reprezentowanego ośrodka |
|-------------|-----------------|--|
| Ekspert 1.  |                 |  |
| Ekspert 2.  |                 |  |
| Ekspert 3.  |                 |  |
| Ekspert 4.  |                 |  |
| Ekspert 5.  |                 |  |
| Ekspert 6.  |                 |  |
| Ekspert 7.  |                 |  |
| Ekspert 8.  |                 |  |
| Ekspert 9.  |                 |  |
| Ekspert 10. |                 |  |