



**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.10.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacetynib) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Karolkowa 30, 01-207 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Małgorzata Konopka-Pliszka.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacetynib) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)*,
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)*, tj.:
 - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Przedstawiciel firmy Pfizer Polska Sp. z o.o.

.....
.....
.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁵ *niepotrzebne skreślić*

Data składania i podpis osoby składającej DKl

06.06.2018 / M. Komopka - Pilske

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKl których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie

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).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

06.06.2018 / M. Komopka - Pilske

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.1.2. str. 11/12	<p>„W dniu 25 kwietnia 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał negatywną opinię, zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego <i>Xeljanz</i>, przeznaczonego do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów” i dalej na tej stronie 12</p> <p>Odp.:</p> <p>Tofacitinib uzyskał pozytywną opinię Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w dniu 26 stycznia 2017 r. i został zarejestrowany w dniu 22 marca 2017 r. Firma Pfizer przeprowadziła dodatkowe badania oraz analizy dotyczące poruszonych przez Komisję zagadnień zgłoszonych w 2013 r. Przedłożono wyniki badań immunogenności oraz wpływu TOFA na poszczególne subpopulacje limfocytów. Ponadto dostępne były analizy postmarketingowe z krajów w których tofacitinib był stosowany (Stany Zjednoczone, Japonia, dane ogólnoswiatowe). Dane na temat bezpieczeństwa TOFA zostały znacząco poszerzone (dodatkowe badania, dane ekstrapolowane z innych rozpoznań, długoterminowa ocena w badaniach wcześniej dostępnych, analizy subpopulacji zwiększonego ryzyka). Rekomendacja <i>European Medicines Agency</i> wydana w 2017 roku umożliwiła rozpoczęcie procedury rejestracji leku w Europie. Komitet uznał, że korzyści kliniczne przewyższają ryzyko stosowania TOFA w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w grupie dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jeden z leków modyfikujących przebieg choroby. Bazując na wynikach 6 badań klinicznych fazy III, siedmiu badań fazy II (wszystkie prowadzone z randomizacją, zaślepieniem, w układzie równoległym, wielośrodkowe) oraz dwóch otwartych, długookresowych faz przedłużonych (LTE) potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność TOFA w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (zmniejszenie bólu i obrzęku stawów, poprawę ich ruchomości oraz opóźnienie ich uszkodzenia strukturalnego) oraz ustalono dawkowanie. W badaniach obserwowano zbliżony profil bezpieczeństwa TOFA do innych leków biologicznych. Komisja uznała, że wyniki długoterminowe badań klinicznych nad TOFA pozwoliły w dokładniejszy sposób określić profil bezpieczeństwa TOFA, co umożliwi poprawę monitorowania pacjentów oraz wdrożenia odpowiednich środków zapobiegawczych. Należy podkreślić, że <i>Xeljanz</i>, będący silnym selektywnym inhibitorem kinazy z rodziny JAK (kinazy janusowe), stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu RZS możliwą do zastosowania w postaci doustnej. Obecnie stosowane leki mogą być jedynie podawane podskórnym lub dożylnym. Ponadto mechanizm działania TOFA oraz jego charakter chemiczny odbiega od stosowanych obecnie leków biologicznych, co również skutkuje wartością dodaną leczenia, zwłaszcza poprzez poszerzenie potencjału</p>

	<p>terapeutycznego w przypadku niepowodzeń innych obecnie stosowanych schematów terapeutycznych.</p>
<p>Tabela. 8. str. 18</p>	<p>Opisując wytyczne EULAR 2016 w Analizie Weryfikacyjnej Agencji napisano, że w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego po zastosowaniu pierwszego csDMARD i jednocześnie obecności niekorzystnych czynników prognostycznych można rozważyć dodanie bDMARD lub tsDMARD i dodano, że „Aktualna praktyka wskazuje, aby zacząć od bDMARDs”. Trzeba jednak przy tym zaznaczyć, że przytoczone sformułowanie uzasadniono tylko większym doświadczeniem reumatologów dla bDMARDs i dlatego napisano, że są one w niewielkim stopniu preferowane („slight preference”), wskazując przy tym, że jest to opinia eksperta („this notion on current practice is an expert opinion and not based on solid evidence”). Zaznaczenia wymaga również fakt, że w odniesieniu do wcześniejszych rekomendacji EULAR z 2013 r. zmieniło się miejsce tsDMARDs w algorytmie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów – wcześniej zalecano je po nieskuteczności bDMARDs. <i>W odniesieniu do rekomendacji EULAR 2016 warto nadmienić, iż Ekspersi w opublikowanych zaleceniach potraktowali inhibitory JAK jako grupę. Niemniej jednak jak sami zauważają status rejestracyjny dla obu leków - tofacytynibu oraz baricytynibu jest odmienny (wówczas tofacitinib był zarejestrowany m.in. w USA (od 2012 roku), Azji oraz Ameryce Łacinijskiej), co wpływa zasadniczo na ilość doświadczeń klinicznych w codziennej praktyce, jak również na ilość oraz jakość publikowanych danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa terapii.</i> Tofacytynib został bardzo dokładnie przebadany a jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zostały niezwykle szeroko i zarazem bardzo szczegółowo ocenione w ramach licznych badań klinicznych o wysokiej jakości metodologicznej, a także w próbach przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz przeglądach systematycznych (ukierunkowanych zwłaszcza na ocenę bezpieczeństwa), co zostało opisane w Analizie Klinicznej. Istotny jest także mechanizm jego działania jako celowanej cząsteczki syntetycznej, a nie leku biologicznego, który może skutkować mniejszą immunogennością i większą efektywnością terapii. Jest to ważne zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych i konieczności przyjmowania leków do końca życia (wraz z upływem czasu większa immunogenność leków biologicznych wpływa na utratę ich pierwotnej skuteczności). Także doustna droga podawania tofacytynibu stanowić będzie bardzo dogodną opcję terapeutyczną w świetle wymagań jakie stawia stosowanie leków biologicznych tj. hospitalizacji w przypadku wlewów czy odpowiednich szkoleń w przypadku wstrzyknięć podskórnych, wpływając na poprawę jakości życia chorych poprzez udostępnienie im oraz lekarzom wyboru optymalnej terapii, zapewniającej lepsze przestrzeganie zaleceń dotyczących schematu dawkowania, zdolność do samoobsługi czy też powrót do codziennej sprawności psychoruchowej i pracy zawodowej.</p>
<p>Rozdział 4.1.1. str. 24 tabela 12</p>	<p>„Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy jest szersza od populacji kwalifikującej się do leczenia zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego. Brak jednoznacznej informacji czy włączono subpopulację: ‘Pacjenci po niepowodzeniu co najmniej 2</p>

	<p><i>LMPCh/leków immunosupresyjnych z dużą aktywnością RZS lub z innymi postaciami RZS niezależnie od aktywności choroby (tj. zespół Stilla u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą lub RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń”</i></p> <p>Odp.: Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym jest szersza od populacji kwalifikującej się do leczenia zgodnie z opisem programu lekowego. W ramach Analizy Klinicznej przedstawiono dostępne dowody naukowe na podstawie danych literaturowych, które odnaleziono w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, zgodnie z przyjętymi założeniami. To, że w programie znalazła się populacja węższa wynika z takiego jej zdefiniowania przez ekspertów klinicznych w ramach ustalania kryteriów włączenia/wykluczenia z proponowanego programu lekowego. Ponieważ w programie lekowym kryteria włączenia określono bardzo szczegółowo, aby nadmiernie nie ograniczać dostępnych dowodów klinicznych, zwłaszcza mając na uwadze dużą liczbę komparatorów i konieczność wykonania porównania pośredniego, do analizy klinicznej włączano badania obejmujące populację pacjentów z aktywnym RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby/immunosupresyjnymi i następnie dokonywano oceny zgodności analizowanej populacji z kryteriami włączenia do programu lekowego odnośnie aktywności choroby oraz liczby i rodzaju wcześniej zastosowanych DMARDs.</p>
<p>Rozdział 3.1.2.3. str. 15 i Rozdział 4.3. str. 68 i Rozdział 11 str. 98</p>	<p><i>„Ponadto, AKL wnioskodawcy nie zawierała danych dotyczących skuteczności TOFA w grupie chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń”</i></p> <p><i>„(...) druga podgrupa (postać uogólniona RZS) jest wskazaniem off-label.”</i></p> <p>Odp.: Wspomniana szczególna populacja jest zdefiniowana w obecnie istniejącym programie lekowym i mogą być w niej stosowane wszystkie leki refundowane pomimo braku bezpośrednich dowodów w tej grupie chorych. Również oceniany niedawno przez Agencję barycynib uwzględnia tę populację mimo braku jakichkolwiek dowodów klinicznych oraz podobnych zapisów rejestracyjnych, a mimo to uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji. Tofacycynib powinien analogicznie uzyskać możliwość stosowania także w tej grupie chorych z RZS.</p>
<p>Rozdział 3.1.2.3. str. 15</p>	<p><i>„Zapisy projektu programu lekowego są niespójne z obecnie finansowanym programem lekowym (B.33) (...)”</i></p> <p>Odp.: Kwestie możliwości stosowania refundowanych leków biologicznych w obecnym programie były konsultowane z ekspertami klinicznymi, którzy jednoznacznie potwierdzili, zgodność proponowanych zapisów z aktualną praktyką kliniczną. Sami analitycy Agencji zauważają (tabela 71, str. 91 AWA), iż ADA, ETN, CER i TOC mogą być stosowane w monoterapii</p>

	<p>zgodnie z ChPL. Tak więc zapis w obecnym programie: „Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu” należy interpretować jako możliwość stosowania monoterapii. Możliwość stosowania monoterapii w leczeniu RZS jest wskazana także w najnowszych wytycznych EULAR z 2016 roku.</p>
<p>Rozdział 4.1.1. str. 24 tabela 12</p>	<p>„Zapisy programu lekowego nie uzasadniają włączenia jako potencjalnych komparatorów MTX w monoterapii i placebo”</p> <p>Odp.: Zgodnie z argumentacją (odnoszącą się do treści proponowanego programu lekowego), przedstawioną w Analizie Problemu Decyzyjnego złożonego wniosku, jako komparatory dla tofacytynibu wybrano: inhibitory TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), tocilizumab oraz rytuksymab (w odpowiednich schematach terapii). Jednak celem szerszej oceny efektywności klinicznej tofacytynibu oraz nieograniczania możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego jako komparatory uwzględniono także placebo oraz metotreksat.</p>
<p>Rozdział 4.1.2. str. 25/26 i Rozdział 4.2.2.1. str. 65/66</p>	<p>„Natomiast odnaleziono badania kwalifikujące się do poszerzonej analizy bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>R Fleischmann 2017; Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. RMD Open 2017;3</i> • <i>Wollenhaupt J; an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in open-label, long-term 2017 – abstrakt konferencyjny ACR/ARHP Annual Meeting</i> <p>Odp.: Pierwsza z wymienionych przez analityków Agencji publikacji nie została odnaleziona w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, ponieważ obejmował on przedział czasowy do 31 sierpnia 2017 r., a jak wynika z informacji na stronie wydawnictwa artykuł został opublikowany online 17 grudnia 2017 r (jako <i>ahead of print</i>), a w bazach informacji medycznych po raz pierwszy był indeksowany 13 lutego 2018 r. Podobnie było w przypadku drugiego wspomnianego badania. Choć przedstawiona w Analizie Weryfikacyjnej Agencji referencja abstraktu konferencyjnego z wynikami tej próby nie zawiera prawdopodobnie kompletnego tytułu, to jej dalszy opis (na stronie 65-66) wskazuje, że chodzi o publikację, którą można odnaleźć na stronie internetowej: http://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-safety-and-efficacy-in-open-label-long-term-extension-studies-over-9-years/. Jak wynika z informacji tam podanej po raz pierwszy doniesienie zostało opublikowane 18 września 2017 r. W dodatku był to abstrakt konferencyjny, a do przedstawionej analizy włączano tylko publikacje pełnotekstowe.</p>

<p>Rozdział 5.3.2 str. 78</p>	<p>(...) <i>brak jest informacji o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w długim okresie czasu.</i>"</p> <p>Odp.: Uwzględnione w Analizie Klinicznej badania RCT dotyczące tofacytynibu miały okres obserwacji obejmujący ocenę efektywności klinicznej wynoszący od 3 do 24 miesięcy. Dla części z nich (w tym dla badania <i>ORAL Scan</i> z 24 miesięcznym okresem obserwacji) dostępne były wyniki fazy otwartej, gdzie mediana dodatkowego czasu terapii tofacytynibem wyniosła 1185 dni, czyli można przyjąć, że potwierdzono utrzymywanie się skuteczności klinicznej terapii oraz akceptowalnego bezpieczeństwa w okresie ponad 5 lat.</p> <p>Ponadto tofacytynib dysponuje szerokimi wynikami w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, która uwzględniała 7 badań (obejmująca najszerszy zakres danych analiza <i>Cohen 2017</i> stanowi długoterminową [do 8,5 roku obserwacji] ocenę ogólnego profilu zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem zdarzeń ciężkich, ryzyka zdarzeń chorobowych ocenionych w pozostałych pracach oraz ocenę ryzyka perforacji przewodu pokarmowego; w innych analizach fazy LTE wyniosły do 60 miesięcy). Ponadto Analiza Kliniczna opisywała również badania pierwotne oceniające bezpieczeństwo terapii tofacytynibem u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (w tym próbę <i>Lim 2017</i>, gdzie średni okres obserwacji wyniósł 2,9 roku).</p> <p>Uwzględniając powyższe należy stwierdzić, że tofacytynib jest lekiem o szerokim portfolio długookresowych dowodów klinicznych dotyczących zarówno skuteczności klinicznej i, przede wszystkim, bezpieczeństwa terapii.</p>
<p>Rozdział 5.3.2 str. 78</p>	<p><i>„Natomiast w publikacji PBAC 2015 podkreślono, że zidentyfikowane wyższe ryzyko występowania hipercholesterolemii u pacjentów stosujących tofacytynib może być związane z dodatkowymi długofalowymi kosztami monitorowania i leczenia statynami oraz dodatkowymi kosztami wynikającymi z chorobowości sercowo-naczyniowej.”</i></p> <p>Odp.: Przede wszystkim należy zaznaczyć, że wspomniana rekomendacja PBAC 2015 dla tofacytynibu u pacjentów z RZS o dużej aktywności choroby jest pozytywna i opiera się na analizie minimalizacji kosztów względem adalimumabu. Wspomniane opracowanie PBAC zostało przygotowane przed rejestracją leku Xeljanz, więc mogło nie uwzględniać wszystkich danych klinicznych, na podstawie których w późniejszym terminie EMA wydała pozytywną decyzję o dopuszczeniu leku do stosowania na terenie Unii Europejskiej.</p> <p>W przedłożonej z wnioskiem refundacyjnym dla leku Xeljanz analizie klinicznej odnośnie hipercholesterolemii ogółem wykazano brak istotnych różnic w zestawieniu TOFA 5 mg + MTX vs PBO + MTX oraz TOFA mono vs PBO, a także w kontekście oceny hipercholesterolemii związanej z leczeniem w zestawieniu TOFA mono vs PBO. Wymieniono także wnioski przeglądów systematycznych, które z jednej strony wskazują, że zmiany</p>

	<p>stężeń cholesterolu mogą być związane z mechanizmem działania tofacytynibu, a z drugiej zaznaczają, że nie zostało jeszcze wyjaśnione, czy obserwowane zmiany stężeń lipidów są związane z mechanizmem działania leków, czy też z kontrolą procesu zapalnego. W przypadku przeprowadzonego porównania pośredniego do oceny bezpieczeństwa wybrano punkty prezentowane w większości analizowanych badań, a istotne z punktu widzenia analizy: ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ryzyko wystąpienia ciężkich (ang. <i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych (SAEs). Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych badań oraz różny sposób raportowania w poszczególnych publikacjach, nie analizowano poszczególnych zdarzeń niepożądanych - oceniono jedynie ryzyko wystąpienia zakażeń, które jest charakterystyczne dla leków immunosupresyjnych. Dlatego też przyjęcie w analizie ekonomicznej na podstawie informacji z analizy klinicznej zbliżonego profilu bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego RZS jest uzasadnione.</p>
<p>Rozdział 5.1.1, str. 70 Rozdział 5.3.1 str. 76 Rozdział 13. str. 104</p>	<p>(...) <i>przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są terapeutycznie równorzędne.</i>"</p> <p>Odp.:</p> <p>Aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych (v. 3.0) 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).</p> <p>Szczegółową argumentację przemawiającą za przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w przekazanym do Agencji oraz opublikowanym na stronie uzupełnieniu analiz w odpowiedzi na pismo AOTMiT OT.4331.10.2018.ET.9, z dnia 12.04.2018 r, w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej dla produktu leczniczego Xeljanz względem wymagań określonych w rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. Poniżej powtórzono zebrane argumenty w formie skróconej.</p> <p>1) Na podstawie dostępnych badań RCT (<i>ORAL Standard</i> i <i>ORAL Strategy</i>) możliwe było porównanie przede wszystkim terapii tofacytynibem w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) z adalimumabem, również w połączeniu z MTX. W obu badaniach testowano hipotezę <i>non-inferiority</i>, 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. Jedynie w przypadku punktu końcowego ACR70 mierzonego po 6 mies. obserwacji, wynik uzyskany w badaniu <i>ORAL Standard</i> uzyskał istotność statystyczną na korzyść TOFA. Natomiast wynik metaanalizy obu badań <i>ORAL</i> nie był statystycznie istotny, a</p>

dotatkowo, w okresie 12 mies. obserwacji, różnice w częstości uzyskiwania ACR70 w badaniu ORAL Standard **utraciły istotność statystyczną**. 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 ocena tego samego punktu końcowego, **uwzględniająca znaczenie kliniczne obserwowanych różnic, wykazała brak istotności statystycznej** między porównywanymi grupami.

W odniesieniu do danych dotyczących bezpieczeństwa ocenianych terapii, 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 występowały pojedyncze różnice istotne statystycznie, 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 można przyjąć jest **równoważność kliniczna tofacytynibu i adalimumabu**.

2) Do porównania pośredniego włączono 69 badań z randomizacją, prowadzonych w układzie równoległym, opisanych w 88 publikacjach umożliwiających 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).

Wyniki uzyskujące istotność statystyczną w porównaniu pośrednim są **nieliczne**, gdyż na prawie 170 analizowanych wyników porównania pośredniego, w przypadku 19 (11%) uzyskano istotność statystyczną, w tym, w 15 (9%) **na korzyść schematów z TOFA**.

Wnioski z porównania pośredniego są podobne, jak w przypadku porównania bezpośredniego z adalimumabem – jedynym możliwym wnioskiem z analizy jest **równoważność kliniczna porównywanych**

terapii, z zaznaczeniem, że są pewne przesłanki wskazujące raczej 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, nie jest możliwe wskazanie istnienia trendu.

- 3) Podobne wnioski dotyczące porównania TOFA i bDMARDs odnaleziono także w 5 opracowaniach wtórnych.
- 4) Podsumowując, z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej można wyciągnąć wniosek, że przedstawione dowody naukowe potwierdzają, że **wyniki zdrowotne porównywanych terapii są równorzędne**, a więc zachodzi sytuacja opisana w Wytycznych oceny technologii medycznych (v. 3.0), które wyraźnie wskazują, że w takim przypadku **należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów** (Rozdział 4.4. Technika analityczna).
- 5) Dodatkowo, w ocenie innych agencji HTA (m.in. NICE, HAS, IQWiG, SMC i PBAC), które oceniały tofacytynib w analogicznym wskazaniu wskazywano na podobną skuteczność TOFA i leków biologicznych. W przytoczanej przez AOTMiT ocenie NICE (Rozdział 9., str.93 AWA) stwierdzono, że w populacji docelowej pacjentów z RZS terapia z udziałem tofacytynibu jest nie mniej skuteczna, niż zastosowanie adalimumabu, a w przypadku porównania z innymi lekami biologicznymi, **tofacytynib wykazuje podobną skuteczność jak inne leki**, które zostały przez tę agencję ocenione. 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.
- 6) Warto zauważyć, że technika minimalizacji kosztów została zaakceptowana w przypadku oceny innych leków stosowanych w populacji chorych z RZS: golimumabu (AWA Simponi 2013) i abataceptu (AWA Orenica 2014), natomiast w przypadku oceny certolizumabu (AWA Cimzia 2012) Agencja uznała za prawidłowe zastosowanie analizy kosztów użyteczności, ale jednocześnie, wskazując na niepewność wyników porównania pośredniego, w ramach obliczeń własnych zastosowała analizę minimalizacji kosztów.

	<p>Innym przykładem sytuacji, w której decyzja o wyborze techniki analitycznej nie była oczywista jest np. ocena leku Abasaglar (insulina glargine, OT.4350.13.2016). 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 uznali, że niejednoznaczność wyników klinicznych wskazuje na zasadność wykonania analizy minimalizacji kosztów, którą następnie przeprowadzili w ramach obliczeń własnych. Między oceną produktu Abasaglar, a oceną leku Xeljanz występuje ścisła analogia – w obu przypadkach mamy do czynienia z ograniczonymi dowodami na przewagę wnioskowanej technologii. 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.</p> <p>7) Przyjęcie analizy minimalizacji kosztów zamiast analizy kosztów użyteczności w sytuacji możliwej przewagi wnioskowanej terapii jest podejściem konserwatywnym i korzystnym dla płatnika publicznego i pacjentów, gdyż niweluje w analizie ekonomicznej wpływ niepewności w oszacowaniu różnic klinicznych na korzyść tofacytynibu. Wykonanie obliczeń na drodze analizy koszty użyteczności prowadziłoby do wyników, które wobec dodatkowego efektu klinicznego będą bardziej korzystne dla wnioskowanej interwencji (wyższa cena progowa). Co więcej, ponieważ proponowany koszt terapii TOFA jest niższy, niż większość analizowanych leków biologicznych, w analizie kosztów-użyteczności można by oczekiwać nawet dominacji tofacytynibu (niższe koszty i wyższa skuteczność Xeljanz).</p> <p>8) W przypadku analizy kosztów użyteczności przeprowadzonej w horyzoncie dożywnym konieczne byłoby uwzględnienie całych sekwencji terapii RZS, a nie tylko pojedynczych leków, gdyż w praktyce klinicznej (i zgodnie z obowiązującym programem lekowym), chorzy mogą otrzymać kilka następujących po sobie terapii. Oznaczałoby to przyjęcie dodatkowych założeń (nie popartych danymi klinicznymi) odnośnie rodzaju sekwencji leków stosowanych w RZS oraz ich skuteczności w kolejnych liniach leczenia.</p> <p>9) Podsumowując, szczegółowa analiza wyników klinicznych oceny tofacytynibu stosowanego w leczeniu pacjentów z RZS i brak możliwości jednoznacznego wykazania przewagi klinicznej TOFA lub refundowanych leków biologicznych, uzasadnia podejście zachowawcze w ocenie ekonomicznej i zastosowanie analizy minimalizacji kosztów.</p>
<p>Rozdział 5.3.1 str. 77</p>	<p><i>„(...) przyjęcie analizy minimalizacji kosztów jako podejścia analitycznego (...) uniemożliwia płatnikowi publicznemu podjęcie decyzji refundacyjnej na podstawie stosunku kosztów do efektów zdrowotnych porównywanych technologii medycznych.”</i></p>

	<p>Odp.: W przypadku porównania terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS wybór komparatorów jest dodatkowo skomplikowany poprzez dopuszczoną wytycznymi programem lekowym sekwencyjność terapii. Zatem chorzy otrzymują poszczególne leki na różnych etapach procesu terapeutycznego i podobnie sytuacja wyglądałaby przy refundacji kolejnej opcji w postaci tofacytynibu. Zatem modelowanie skuteczności leczenia biologicznego w tym przypadku jest szczególnie złożone, wymagające szeregu dodatkowych założeń, a jego wyniki obarczone dużą niepewnością, szczególnie przy założeniu długiego (dożywotniego) horyzontu czasowego. W tej sytuacji, wydaje się, że z punktu widzenia płatnika publicznego, o wiele bardziej użyteczne przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej jest oparcie się na konserwatywnych wynikach analizy minimalizacji kosztów.</p>																								
<p>Tabela 67, str. 86 Rozdział 6.3.1. str. 87</p>	<p>„Nie wyjaśniono natomiast, co oznacza przejmowanie udziałów wśród grupy chorych, którzy zakończyli udział w programie.”</p> <p>Odp.: W rozdziale 1.1.9.5. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy (AWB Xeljanz 2017) wskazano, iż przejmowanie udziałów przez tofacytynib będzie dotyczyło pacjentów rozpoczynających leczenie w programie, pacjentów zmieniających lek na kolejny rzut oraz pacjentów kończących leczenie (natomiast pacjenci już skutecznie leczeni innym lekiem nie zmieniają terapii na tofacytynib). Pacjenci kończący leczenie to chorzy, którzy wyczerpali maksymalną liczbę terapii (5) zastosowanych w ramach programu lekowego. Jednakże zapisy projektu programu uwzględniającego tofacytynib traktują go jako dodatkową opcję w sekwencji terapeutycznej, zwiększając liczbę możliwych leków do 6. Zatem w sytuacji, gdy refundowany będzie tofacytynib, część pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym nie mogliby już otrzymać dalszego leczenia w programie, będą mieli jeszcze jedną dodatkową opcję.</p>																								
<p>Str. 97</p>	<p><i>Warunki objęcia refundacją w innych krajach</i></p> <p>Odp.: Poniżej zestawiono najbardziej aktualne dane na temat refundacji leku Xeljanz w innych krajach.</p> <table border="1" data-bbox="389 1541 1182 1966"> <thead> <tr> <th>Państwo</th> <th>Poziom refundacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Austria</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Belgia</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Bułgaria</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>Chorwacja</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Dania</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Finlandia</td> <td>65%</td> </tr> <tr> <td>Francja</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Hiszpania</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Holandia</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Irlandia</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Liechtenstein</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table>	Państwo	Poziom refundacji	Austria	100%	Belgia	100%	Bułgaria	75%	Chorwacja	100%	Dania	100%	Finlandia	65%	Francja	100%	Hiszpania	100%	Holandia	100%	Irlandia	100%	Liechtenstein	100%
Państwo	Poziom refundacji																								
Austria	100%																								
Belgia	100%																								
Bułgaria	75%																								
Chorwacja	100%																								
Dania	100%																								
Finlandia	65%																								
Francja	100%																								
Hiszpania	100%																								
Holandia	100%																								
Irlandia	100%																								
Liechtenstein	100%																								

Luksemburg	100%
Niemcy	100%
Norwegia	100%
Słowacja	100%
Słowenia	100%
Szwajcaria	100%
Szwecja	100%
Wielka Brytania	100%

Obecnie lek ten jest refundowany w 19 krajach, w tym w 17 na poziomie 100% ceny leku.

„Stanowisko Agencji potwierdza dokument NICE z 2017 r. (TA480), z którego wynika, że wnioskowanie o efektywności kosztowej tofacytynibu w Wielkiej Brytanii przeprowadzono na podstawie analizy użyteczności kosztów.”

Odp.:

Agencja NICE w ocenie tofacytynibu (w rozważanym wskazaniu) zaakceptowała technikę analityczną w postaci analizy koszty-użyteczność (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 (użyteczności) jest **jedyną dopuszczalną opcją** dla wnioskodawców (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-użyteczności.

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, 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 leków DMARDs oraz w przypadku niepowodzenia leczenia biologicznego, tofacytynib wykazywał podobną do innych leków biologicznych odpowiedź wg kryteriów EULAR („ <i>similar EULAR response rates to biological DMARDs plus conventional DMARDs</i> ”). Warto jeszcze dodać, że oprócz wymagań wynikających ze wspomnianych wytycznych HTA NICE , zastosowanie podejścia 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 („ <i>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.</i> ”). 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.
--	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

06.06.18/M. Kopyła - PLW

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.