

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.9.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Olumiant (baricitinibum) w ramach programu lekowego B.33: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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: Piotr Nowakowski vel Nestorowicz

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

Produkt leczniczy Olumiant (baricitinibum) w ramach programu lekowego B.33: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2021 r., poz. 523)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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

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 2020 r., poz. 1398),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

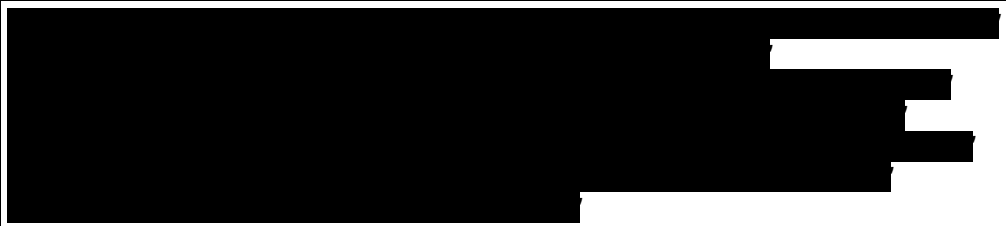
Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 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 DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdział, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.2.3., str. 16	<p>[Redacted]</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>[Redacted]</p> <p>Należy również zwrócić uwagę, że pomimo, iż eksperci kliniczni wnioskowali o uwzględnienie umiarkowanej postaci choroby w programie lekowym B.33., zapis taki ostatecznie nie znalazł się w Obwieszczeniu z dnia 1 maja 2021 r., a tym samym chorzy z tej populacji nie mają dostępu do terapii finansowanej w ramach tego programu lekowego.</p> <p>Wniosek dla baricytynibu obejmował zastosowanie leku zarówno dla postaci umiarkowanej, jak również w II i kolejnych liniach leczenia. W tym kontekście niezwykle istotnym jest, że w Analizie Wpływu Na Budżet wykazano oszczędności związane ze stosowaniem baricytynibu w II i kolejnych liniach leczenia w ramach Programu Lekowego leczenia chorych na RZS.</p>
Rozdział 3.1.2.3., str. 16, rozdział 4.1.1, Tabela 11, Rozdział 5.3., str. 91- 92, Tabela 65, Rozdział 5.3.2., str. 95	<p>„Należy wskazać, że wniosek refundacyjny został złożony dla dwóch opakowań leku Olumiant zawierających tabletkę 4 mg i 2 mg. Obecnie refundowane jest wyłącznie opakowanie zawierające tabletkę o gramaturze 4 mg. [Redacted]”</p> <p>„Wnioskowane jest objęcie refundacją również dawki BAR 2 mg/dobę, która obecnie nie jest refundowana, tym samym AKL powinna uwzględnić również wyniki dla tej dawki w całym wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym.”</p> <p>[Redacted]</p> <p>„W ramach AKL nie przedstawiono wyników skuteczności BAR w dawce 2 mg/dobę.”</p> <p>[Redacted]</p>



Odpowiedź:

Obie dawki baricytynibu (2 mg oraz 4 mg) należy uznać za tę samą technologię medyczną posiadającą wspólną Charakterystykę Produktu Leczniczego: „Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant® wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę można także rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę” [ChPL Olumiant®] – dawka 2 mg nie ma oddzielnego wskazania do stosowania niż dawka 4 mg, jej stosowanie jest wskazywana jako możliwe a nie obligatoryjne.

Skuteczność i bezpieczeństwo BAR w warunkach I linii leczenia zostało przedstawione głównie na podstawie badań RA-BEAM i RA-BUILD, których populację stanowili chorzy na RZS o umiarkowanej do wysokiej aktywności choroby. W badaniu RA-BEAM i RA-BUILD dawkę 2 mg stosowano u chorych przydzielonych do ramienia BAR 4 mg, gdy występował u nich zaburzony klirens kreatyniny lub stosowali ją chorzy zrandomizowani do grupy BAR 2 mg (tylko w przypadku badania RA-BUILD). Autorzy badania RA-BEAM podali informację, że odsetek chorych stosujących dawkę 2 mg BAR wśród chorych przypisanych do grupy BAR 4 mg wynosił około 4% (a wyniki ramienia baricytynib uwzględniają także dane populacji stosującej 2 mg) – taki udział dawki 2 mg baricytynibu został przyjęty również w oszacowaniach Analizy Ekonomicznej. W Analizie Klinicznej wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa prezentowano przede wszystkim w populacji ogólnej (tj. chorzy na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby), która odzwierciedla całą populację wnioskowaną z realistycznym procentowym udziałem dawki 4 mg i dawki 2 mg.

Zgodnie z ChPL dawka 2 mg jest zalecana do stosowania w szczególnej populacji chorych, w związku z czym wykorzystanie danych z badań klinicznych dla tej dawki BAR stosowanej w populacji ogólnej chorych z ramienia BAR 2 mg jest podejściem nieprawidłowym. Niemniej jednak w badaniach RA-BUILD i RA-BEACON dla dawki 2 mg podobnie jak w przypadku dawki 4 mg obserwowano istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie większości punktów końcowych. W badaniach RA-BEACON i RA-BUILD początek działania zaobserwowano szybciej, a jego intensywność była ogólnie większa w grupach otrzymujących 4 mg niż w tych, które otrzymywały 2 mg [ChPL Olumiant®]. Ostatecznie zgodnie z rejestracją leku Olumiant® jako dawkę zalecaną w populacji ogólnej wskazano dawkę 4 mg. Z kolei dane dla tak wąskiej, dookreślonej w ChPL produktu Olumiant® populacji chorych, w której rekomendowana jest dawka BAR 2 mg, nie są obecnie dostępne.

W modelowaniu Analizy Ekonomicznej równoważną analizę skuteczności dla obu rozpatrywanych dawek założono ze względu na wyniki badania RA-BEAM oraz RA-BEACON, w których to w analizowanym ramionach przypisanych do grupy BAR 4 mg możliwe było obniżenie dawki do 2 mg, u określonego odsetka chorych (ok. 4%). Jak wskazano powyżej nie byłoby możliwe oddzielne modelowanie dla wąskiej grupy chorych z zaburzeniami klirensu kreatyniny ze względu na brak danych.

Rozdział 3.6,
str.24-25,
rozdział 4.1.1,
Tabela 11,

„Zastrzeżenia Agencji budzi wykluczenie z grona komparatorów w II i dalszych liniach leczenia leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER, GOL) oraz rytuksymabu. Stoi to w sprzeczności z zapisami PL, który dopuszcza stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z tej grupy oraz umożliwia stosowanie rytuksymabu w II i dalszych liniach leczenia. Ponadto

rozdział 4.1.4,
str.37,
Rozdział
6.2.1., Tabela
72, str. 105,
Rozdział
6.2.2., str. 107
oraz 6.3., str.
110

konieczność uwzględnienia inhibitorów TNF-alfa oraz rytuksymabu ma poparcie w wytycznych klinicznych. Pominięcie inhibitorów TNF-alfa w wyborze komparatorów wnioskodawca uzasadnił następująco: „

„Jednakże według danych NFZ za lata 2015-2019, przedstawionych w AWA Rinvoq (OT.4331.20.2020) spośród pacjentów u których zastosowano dwie terapie w programie lekowym B.33 drugi TNFi otrzymało 38% z nich. Ponadto z danych NFZ wynika, że rytuksymab jest stosowany w II linii leczenia pacjentów z RZS w programie B.33.”

„Dodatkowo ekspert kliniczny, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, prof. Marek Brzosko w odpowiedzi na pytanie analityków Agencji o technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię, wskazał iż: „obecnie najwyższą skuteczność wykazują leki biologiczne oryginalne lub biopodobne najczęściej w skojarzeniu z metotreksatem. Zgodnie z zasadami leczenia tych dwóch chorób uważa się, że wszystkie stosowane leki są równorzędne a więc Olumiant może być stosowany zamiennie z każdym lekiem z programu lekowego.”

„Wątpliwości analityków Agencji budzi wykluczenie z grona komparatorów leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER, GOL) w II i dalszej linii leczenia. Stoi to w sprzeczności z zapisami PL, który dopuszcza stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z tej grupy. Konieczność uwzględnienia inhibitorów TNF ma poparcie w odnalezionych wytycznych klinicznych, opiniach ekspertów oraz danych, NFZ dotyczących leczenia RZS.”

„Wnioskodawca w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji nie uwzględnił wszystkich refundowanych w ocenianym wskazaniu opcji terapeutycznych (tj. stosowanych w II linii leczenia programu lekowego inhibitorów TNF-alfa (adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu);”

„Część założeń wnioskodawcy m.in. te dotyczące:

na dalszej linii leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL, który dopuszcza stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z tej grupy, dodatkowo w opinii ankietowanego przez AOTMiT eksperta (w ramach AWA Rinvoq 2020) drugi lek z grupy inhibitorów TNF jest stosowany u 70–80% chorych. Również według danych NFZ w 2019 r., spośród pacjentów, u których zastosowano dwie terapie w programie lekowym B.33 drugi TNF otrzymało ok. 31% z nich.”

Odpowiedź:

Przyjęte założenia stanowią pewne uproszczenie i ograniczenie, które zostało wsparte danymi z badania przeprowadzonego przez firmę Cognosco dotyczącymi praktyki klinicznej leczenia RZS oraz wytycznymi EULAR. Zgodnie z przedstawionymi danymi w *Analizie Problemu Decyzyjnego* najczęściej stosowanymi lekami w pierwszej linii leczenia Programu Lekowego u chorych na RZS ankietowani wymieniali inhibitory TNF-alfa (adalimumab oraz etanercept). Sumaryczny odsetek stosowania leków należących do inhibitorów TNF-alfa Zgodnie z wytycznymi EULAR 2019, jeżeli wystąpiło niepowodzenie leczenia jednym inhibitorem TNF-alfa, chorym można podać lek o odmiennym mechanizmie działania lub inny inhibitor TNF-alfa; w wytycznych podkreślono umieszczenie zapisu o rekomendacji leku o innym mechanizmie działania przed rekomendacją zastosowania innego inhibitora TNF-alfa. Kolejność argumentowano analizą danych z rejestrów, badań obserwacyjnych i

	<p>randomizowanych badań klinicznych wskazujących na osiągnięcie potencjalnie lepszej skuteczności terapii lekiem o innym mechanizmie działania niż kolejnego inhibitora TNF-alfa.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe wskazania, jak również fakt, że baricytynib należy do innej klasy leków (inhibitorów kinaz JAK1 i JAK2), przyjęto, że inhibitory TNF-alfa nie będą stanowiły komparatorów dla wnioskowanej technologii. Ponadto, warto zauważyć, że w dopiero w II kwartale roku 2019 rozpoczęła się refundacja dodatkowych leków z klasy inhibitorów kinaz JAK1 i JAK2 (baricytynib oraz tofacytynib), a już wtedy, zgodnie z danymi cytowanymi przez AOTMiT, tylko część chorych decydowała się na drugi inhibitor TNF. Mając na uwadze rozszerzenie możliwości korzystania z większej ilości leków innych klas, wysoce prawdopodobne jest stosowanie tych leków zgodnie ze wspomnianymi wytycznymi. Warto również dodać, że według Sprawozdań NFZ za 2020 r. największy wzrost nastąpił właśnie zarówno dla obu inhibitorów kinaz JAK (baricytynibu i tofacytynibu), jak również dla tocilizumabu podskórnego, który zgodnie z przedstawioną w analizie publikacją Dziennik 2019 stosowany jest głównie na II linii leczenia [REDACTED]</p>
<p>Rozdział 4.1.1., Tabela 11, Tabela 12</p>	<p><i>„W kryteriach włączenia do programu lekowego określono, iż kwalifikują się do niego pacjenci z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby, bądź w przypadku pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR po niepowodzeniu terapii metotreksatem. Do badań włączonych do analizy klinicznej kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia 1 csDMARD. Z uwagi na powyższe, oceniane kryteria włączenia mogą być szersze niż populacja docelowa z wniosku.”</i></p> <p><i>„W kryteriach włączenia do programu lekowego określono, iż kwalifikują się do niego pacjenci z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby, bądź w przypadku pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR po niepowodzeniu terapii metotreksatem.. Do badań włączonych do analizy klinicznej kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia 1 csDMARD. Z uwagi na powyższe, oceniane kryteria włączenia mogą być szersze”</i></p> <p>Odpowiedź: Zarówno w badaniach klinicznych dla analizowanego problemu zdrowotnego, jak również w innych badaniach klinicznych dla leków biologicznych kryteria włączenia do badań klinicznych są szersze niż te definiowane zapisami programów lekowych w Polsce. Taki stan rzeczy jest związany z proceduralnymi zawężeniami w ramach specyficznej sytuacji refundacyjnej w Polsce i nie odzwierciedla praktyki klinicznej na świecie oraz zaleceń wytycznych klinicznych. Tym samym trudno oczekiwać badań klinicznych skonstruowanych dla populacji w pełni odpowiadającej tej dla której finansowane są terapie w Polsce. Uwzględnienie badań dla szerszej populacji stanowi pewne ograniczenie analizy, jednak nie powinno być ono rozpatrywane jako znaczące, ponieważ jest to powtarzający się problem, związany nie tyle ze złą konstrukcją badań a bardziej ze specyficzną sytuacją refundacyjną w Polsce.</p>
<p>Rozdział 3.1.3.2, str.36</p>	<p><i>„Zgodnie z treścią zaproponowanego programu lekowego ocena odpowiedzi na leczenie w ramach PL będzie przeprowadzana z użyciem skal DAS, DAS28 lub SDAI, natomiast w badaniach włączonych do analizy klinicznej głównym punktem końcowym była ocena odpowiedzi na leczenie w skali ACR20, natomiast punktami drugorzędowymi były skale SDAI, CDAI oraz DAS28-CRP i DAS28-OB.”</i></p> <p>Odpowiedź: Takie podejście do uwzględnianych punktów końcowych w badaniach jest związane z różnymi oczekiwaniami agencji rejestracyjnych (FDA i EMA). Fakt, że efekty zdrowotne uwzględnione w programie lekowym nie stanowiły pierwszorzędowego punktu końcowego jest kwestią drugorzędną, ponieważ najistotniejsze jest ich</p>

	uwzględnienie w badaniach a tym samym możliwość oceny w raporcie HTA i wyciągnięcia wniosków dla porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.
Rozdział 3.1.3.2, str.36	<p>„Remisja choroby wyrażana skalą DAS28-CRP oraz DAS28-OB zgodnie z badaniem RA-BEAM oraz RA-BUILD była osiągnięta jeśli wskaźnik wyniósł < 2,6 pkt, a nie jak w zaproponowanym programie lekowym ≤ 2,6 pkt.”</p> <p>Odpowiedź: Tak zdefiniowany wskaźnik odpowiedzi w badaniach klinicznych jest bardziej konserwatywny, niż ten w programie lekowym, tym samym należy założyć, że wyniki dla BAR w przypadku uwzględnienia wskaźnika z programu lekowego byłby korzystniejsze, tym samym nie powinno to stanowić ograniczenia analizy.</p>
Rozdział 4.3, str.74, Rozdział 5.3., Tabela 65, str. 92	<p>„Wnioskodawca jako technikę analityczną dla porównania z MTX w monoterapii wybrał analizę użyteczności kosztów, natomiast dla porównania z TCZ i TOF wybrał analizę minimalizacji kosztów. W ramach porównania BAR vs TCZ istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii raportowano w przypadku oceny zdrowia fizycznego wg formularza SF-36, w zakresie częstości uzyskania remisji oraz niskiej aktywności choroby wg skali DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20.”</p> <p>„Należy zaznaczyć, że w AKL wykazano IS przewagę TCZ nad BAR w zakresie częstości uzyskiwania remisji, niskiej aktywności choroby, odpowiedzi na leczenie wg ACR20, a także poprawy oceny jakości życia wg formularza SF-36, po 24 tygodniach leczenia. Zdaniem wnioskodawcy skuteczność obu terapii jest zbliżona, a różnice wynikają z różnej odpowiedzi w grupach kontrolnych badań obu terapii. Biorąc pod uwagę wyniki porównania pośredniego przedstawione w ramach analizy klinicznej wybór techniki minimalizacji kosztów do porównania BAR z TCZ wydaje się wątpliwy.”</p> <p>Odpowiedź: Należy jednak zauważyć wyniki dla tych porównań należy jednak interpretować ze szczególną ostrożnością bowiem odnotowano znaczącą heterogeniczność grup kontrolnych w badaniu dla interwencji badanej (RA-BEACON) i w badaniu dla komparatora (RADIATE). W grupie kontrolnej w badaniu RADIATE odsetek chorych, u których wystąpiły wymienione punkty końcowe był niższy nawet dwukrotnie niż w grupie kontrolnej w badaniu RA-BEACON, co wpłynęło na wielkość różnic pomiędzy grupą interwencji badanej a kontrolnej i w konsekwencji wynik porównania pośredniego.</p> <p>Ponadto, również w rekomendacji brytyjskiej agencji NICE dla baricytynibu [NICE TA466] zwrócono uwagę na inną charakterystykę chorych w badaniach dla TCZ, która mogła wpływać na uzyskiwane wyniki dla porównań ze stosowaniem tocilizumabu skojarzonego z csDMARDs. Ostatecznie po konsultacji z ekspertami klinicznymi uznano, że tocilizumab ma podobną skuteczność do innych leków biologicznych. Wskazano również, że tocilizumab podawany w monoterapii ma podobną skuteczność do baricytynibu lub innych leków biologicznych stosowanych z csDMARDs.</p> <p>Zgodnie z argumentacją przedstawioną w Analizie Ekonomicznej opartą na wnioskach porównania pośredniego przedstawionego w Analizie Klinicznej wyniki dotyczące chorych osiągających remisję oraz niską aktywność choroby, jak również wyniki dla pomiaru punktu końcowego ACR20 trzeba traktować ze szczególną ostrożnością. Przyjęcie w modelowaniu dla II oraz kolejnych linii leczenia techniki minimalizacji kosztów zostało oparte biorąc pod uwagę jednoznaczne wyniki dla kryteriów oceny ACR50 oraz ACR70. Wybór tych kryteriów jest również spójny z modelowaniem dla I linii leczenia.</p>

<p>Rozdział 5.3., Tabela 65, str. 91-92</p>	<p>„Wnioskodawca jako refundowany komparator dla BAR w I linii leczenia pacjentów z umiarkowanym RZS wybrał metotreksat, a w II i kolejnych liniach leczenia tocilizumab i tofacytynib. Należy wskazać, że zgodnie z wytycznymi HTA powinno zostać przeprowadzone porównanie ze wszystkimi technologiami, które wnioskowany lek może zastąpić, w szczególności z technologiami refundowanymi. Tym samym w ramach oceny BAR w ramach I linii leczenia w PL należałoby jako komparator przyjąć leflunomid, sulfasalazynę oraz chlorochinę, a w ramach II i kolejnych linii leczenia należało by jako komparatory przyjąć również pozostałe leki refundowane w tych liniach leczenia w programie B.33.”</p> <p>Odpowiedź: Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Jako źródło istniejącej praktyki klinicznej wytyczne podają analizę sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie eksperckie. Dodatkowo, wytyczne zalecają przeprowadzenie porównania z innymi komparatorami (np. najtańszą bądź najskuteczniejszą interwencją) w przypadku, gdy istnieją ku temu merytoryczne przesłanki. W Analizie Ekonomicznej zaznaczono, iż w oszacowaniach dla chorych z umiarkowaną postacią RZS uwzględniony jest jedynie jeden komparator w postaci MTX ze względu na fakt, iż jest to najczęściej stosowana substancja, która jest zalecana jako lek pierwszego wyboru w rekomendacjach oraz według klinicystów. Wskazano również, że jedynie dane z badania RA-BEAM mogą przybliżyć dokładnie dane o skuteczności baricytynibu, który zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p>
<p>Rozdział 6.2.1., Tabela 72, str. 105</p>	<p>„W opinii AOTMiT przyjęte założenie dotyczące przejmowania udziałów w populacji pacjentów z wysoką aktywnością RZS z niepowodzeniem wcześniejszej linii leczenia w PL [redacted] są obciążone dużą niepewnością.”</p> <p>Odpowiedź: [redacted]</p> <p>Jak wskazano w Analizie Problemu Decyzyjnego stosowanie rytuksymabu powinno być ograniczone do określonej populacji chorych na RZS, tj. chorych ze stwierdzoną obecnością czynnika reumatoidalnego, chorych z historią nowotworu w czasie ostatnich 5 lat lub chorobą demielizacyjną w wywiadzie. Biorąc pod uwagę dane ze Sprawozdania NFZ za 2020 r., odsetek chorych, którzy zastosowali rytuksymab wśród wszystkich chorych leczonych w Programie lekowym wyniósł jedynie ok. 3,6% chorych. Dodatkowo w odniesieniu do danych z 2019 r. nastąpił spadek liczby chorych leczonych tą substancją.</p>
<p>Rozdział 6.2.2., str. 107-108</p>	<p>„Ceny leków w terapii csDMARDs, jak również opisanych w analizie ekonomicznej leków stosowanych w leczeniu paliatywnym w wariacie z RSS oraz bez RSS, a także ceny wszystkich leków dostępnych w ramach Programu lekowego w wariacie bez RSS zostały określone na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszty komparatorów, szczególnie w wariacie analizy uwzględniającym RSS, powinny być oszacowane na podstawie danych DGL NFZ, ponieważ stanowią one najlepsze dostępne źródło informacji o rzeczywistych wydatkach płatnika publicznego. Ceny na podstawie Obwieszczenia MZ są to maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabyć leki stosowane w programach lekowych.”</p> <p>Odpowiedź: W analizach w wariacie z RSS uwzględniono ceny na podstawie danych refundacyjnych dla najbardziej kosztownych leków, które były brane pod uwagę w oszacowaniach (wszystkich leków dostępnych w Programie leczenia RZS). W przypadku leków dostępnych w ramach terapii csDMARDs (leki o znacznie</p>

	niższych cenach) uwzględnienie oszacowań na podstawie danych DGL lub NFZ przyjęto za pomijalne, ze względu na niski poziom instrumentów podziału ryzyka i zbliżenie wydatków płatnika publicznego do cen zgodnych z Obwieszczeniem MZ.
--	--

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

3. 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.

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

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

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

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