

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)



2099/21/10/2022/PPM/H&V

Warszawa, 21 października 2022r.

**Szanowny Pan**

**dr n. med. Roman Topór-Mądry**

Prezes Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

**Dotyczy: oceny analiz zawartych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego:**

- Xeljanz (tofacetynyb), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod GTIN: 05907636977100

**w ramach programu lekowego: B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” – uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych (odpowiedź na pismo OT.4231.36.2022.ZS.2)**

*Szanowny Panie Prezesie,*

W związku z potrzebą zacytowania omyłkowo pominiętego fragmentu w piśmie 2084/12/10/2022/PPM/H&V z dnia 19 października 2022r., uprzejmie prosimy o przyjęcie i publikację treści w nowej wersji, załączonej poniżej.

Załączniki dołączone do pisma 2084/12/10/2022/PPM/H&V pozostają aktualne.

W odpowiedzi na pismo otrzymane w dniu 22 września br., znak: OT.4231.36.2022.ZS.2, w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynyb), w ramach programu lekowego: B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388; dalej: Rozporządzenie) – wnoszę o przyjęcie poniższych wyjaśnień.

**I. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):**

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

„(...) w odniesieniu do powyższych komparatorów, tj. infliksymabu, golimumabu, etanerceptu i adalimumabu zasadne jest przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów. (...)”

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

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). Poniżej zestawiono argumenty za przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów w przedmiotowym wniosku dla leku Xeljanz:

- 1) W celu porównania tofacytynibu z innymi lekami stosowanymi u pacjentów z ZZSK, ze względu na brak badań *head-to-head* konieczne było wykonanie porównania pośredniego. Do porównania pośredniego włączono 24 badania z randomizacją, prowadzonych w układzie równoległym, opisanych w 25 publikacjach umożliwiającą wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs), z lekami biologicznymi, refundowanymi w Polsce w ramach programu lekowego leczenia RZS B.36: adalimumabem [ADA], certolizumabem [CER], etanerceptem [ETA], golimumabem [GOL], infliksymabem [IFX], sekukinumabem [SEK], iksekizumabem [IXE] i upadacytynibem [UPA]. Porównanie pośrednie przeprowadzono dla populacji po niepowodzeniu klasycznych DMARDs (możliwa ocena dla 11 punktów końcowych dot. skuteczności) oraz po niepowodzeniu leczenia biologicznego (ocena 10 punktów końcowych dot. skuteczności).

Tabela 1. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – tofacytynib vs komparatory.

TOF 5 (inhibitor kinazy JAK) vs:	Inhibitory kinazy JAK	Inhibitory TNF						Inhibitory IL-17	
		UPA 15	ADA 40	CERT 200	CERT 400	GOL 50	ETA 50	IFX 5	SEC 150
<b>Populacja ogółem</b>									
ASAS20 OR (95% CrI)	1,37 (0,66; 2,87)	1,02 (0,61; 1,74)	1,62 (0,69; 3,78)	1,18 (0,48; 2,85)	0,88 (0,48; 1,63)	0,99 (0,60; 1,65)	0,56 (0,29; 1,08)	1,57 (0,93; 2,66)	1,32 (0,73; 2,41)
ASAS40 OR (95% CrI)	1,37 (0,35; 5,23)	0,95 (0,34; 2,50)	1,50 (0,35; 6,37)	1,00 (0,23; 4,25)	1,04 (0,33; 3,24)	1,14 (0,38; 3,19)	0,64 (0,18; 2,18)	1,46 (0,52; 4,00)	1,04 (0,34; 3,16)
ASAS5/6 OR (95% CrI)	-	0,99 (0,15; 6,48)	0,74 (0,06; 8,30)	1,23 (0,10; 13,98)	-	1,76 (0,26; 11,22)	-	2,18 (0,37; 11,87)	-
BASDAI50 OR (95% CrI)	1,09 (0,04; 30,24)	0,61 (0,04; 8,61)	0,46 (0,02; 13,87)	0,47 (0,02; 14,28)	0,64 (0,04; 9,78)	0,75 (0,05; 11,26)	0,21 (0,01; 6,98)	-	0,21 (0,01; 2,91)
BASDAI MD (95% CrI)	-	0,09 (-0,41; 0,59)	0,17 (-0,65; 1,00)	0,07 (-0,75; 0,89)	0,87 (0,16; 1,58)	0,08 (-0,42; 0,58)	1,70 (0,83; 2,56)	-0,27 (-0, 79; 0,24)	0,17 (-0,40; 0,74)
BASFI MD (95% CrI)	-0,14 (-1,50; 1,23)	0,04 (-1,02; 0,94)	-0,14 (-1,54; 1,26)	-0,04 (-1,44; 1,38)	0,31 (-0,78; 1,42)	0,19 (-0,72; 1,20)	1,00 (-0,26; 2,31)	-	0,07 (-1,00; 1,16)
BASMI MD (95% CrI)	-0,13 (-0,39; 0,12)	0,06 (-0,25; 0,13)	-0,14 (-0,50; 0,23)	-0,34 (-0,70; 0,03)	-0,24 (-0,44; -0,04)	0,26 (0,07; 0,45)	0,66 (0,25; 1,08)	-	-
ASDAS MD (95% CrI)	0,06 (-1,01; 1,13)	0,33 (-0,46; 1,15)	0,36 (-0,75; 1,47)	0,16 (-0,95; 1,27)	-	-0,14 (-1,21; 0,93)	-	-	0,21 (-0,65; 1,09)
CRP/hsCRP MD (95% CrI)	6,67 (-8,43; 20,80)	11,18 (0,52; 21,15)	-	-	5,27 (-9,77; 19,35)	12,78 (0,55; 24,92)	13,25 (- 2,62; 28,21)	11,18 (- 4,37; 25,82)	11,50 (-0,57; 23,33)

TOF 5 (inhibitor kinazy JAK) vs:	Inhibitory kinazy JAK		Inhibitory TNF					Inhibitory IL-17	
	UPA 15	ADA 40	CERT 200	CERT 400	GOL 50	ETA 50	IFX 5	SEC 150	IXE Q4W
ASQoL MD (95% CrI)	-0,61 (-1,72; 0,51)	0,09 (-1,26; 1,44)	-	-	-	1,09 (-1,18; 3,37)	-	-0,34 (-1,48; 0,80)	-
SF-36 PCS MD (95% CrI)	-	-0,09 (-4,29; 4,05)	-	-	-1,14 (-5,77; 3,50)	0,85 (-5,09; 6,84)	-8,17 (- 13,31; -3,67)	0,83 (-3,39; 5,04)	-1,04 (-5,59; 3,51)
Zakończenie leczenia z powodu AEs OR (95% CrI)	1,64 (0,05; 62,17)	-	-	-	-	0,65 (0,03; 9,51)	-	0,82 (0,05; 13,09)	-
SAEs OR (95% CrI)	1,64 (0,03; 105,25)	0,36 (0,01; 8,17)	-	-	-	-	-	1,65 (0,20; 15,72)	1,07 (0,02; 71,14)
<b>Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie</b>									
ASAS20 OR (95% CrI)	1,46 (0,68; 3,13)	1,05 (0,60; 1,86)	1,72 (0,71; 4,13)	1,25 (0,50; 3,10)	0,94 (0,49; 1,79)	1,05 (0,62; 1,82)	0,59 (0,30; 1,18)	1,69 (0,94; 3,04)	1,10 (0,52; 2,33)
ASAS40 OR (95% CrI)	1,41 (0,62; 3,21)	0,91 (0,48; 1,75)	1,56 (0,57; 4,16)	1,03 (0,37; 2,79)	1,08 (0,51; 2,27)	1,28 (0,69; 2,41)	0,68 (0,30; 1,53)	1,70 (0,89; 3,27)	0,68 (0,30; 1,55)
ASAS5/6 OR (95% CrI)	-	0,73 (0,07; 7,53)	0,55 (0,03; 8,83)	0,91 (0,06; 14,77)	-	1,30 (0,13; 12,99)	-	1,86 (0,20; 16,64)	-
BASDAI50 OR (95% CrI)	1,15 (0,51; 2,58)	0,82 (0,42; 1,59)	0,49 (0,15; 1,45)	0,50 (0,15; 1,51)	0,68 (0,33; 1,39)	0,89 (0,47; 1,70)	0,22 (0,04; 0,91)	-	0,64 (0,28; 1,45)
BASDAI MD (95% CrI)	-	0,44 (-0,43; 1,32)	0,50 (-0,61; 1,60)	0,40 (-0,69; 1,49)	1,20 (0,19; 2,21)	0,41 (-0,47; 1,28)	2,03 (0,90; 3,15)	0,04 (-0,86; 0,95)	0,68 (-0,31; 1,68)
BASFI MD (95% CrI)	-0,24 (-1,69; 1,24)	-0,12 (-1,18; 0,95)	-0,24 (-1,73; 1,28)	-0,14 (-1,64; 1,39)	0,22 (-0,96; 1,42)	0,11 (-0,87; 1,20)	0,91 (-0,42; 2,31)	-	0,07 (-1,30; 1,45)
BASMI MD (95% CrI)	0,10 (-0,25; 0,45)	0,18 (-0,13; 0,48)	0,10 (-0,33; 0,53)	-0,10 (-0,53; 0,33)	0,00 (-0,31; 0,31)	0,50 (0,19; 0,80)	0,90 (0,42; 1,38)	-	-
ASDAS MD (95% CrI)	0,05 (-1,38; 1,47)	0,33 (-0,73; 1,42)	0,35 (-1,10; 1,80)	0,14 (-1,31; 1,60)	-	-0,15 (-1,58; 1,27)	-	-	0,24 (-1,11; 1,60)
CRP/hsCRP MD (95% CrI)	-0,56 (-5,19; 4,06)	3,13 (0,13; 6,14)	-	-	-1,96 (-6,46; 2,54)	4,23 (1,01; 7,46)	6,04 (-1,01; 13,10)	3,95 (-2,32; 10,26)	-0,57 (-5,83; 4,69)
ASQoL MD (95% CrI)	-0,80 (-2,58; 0,98)	-0,10 (-2,04; 1,83)	-	-	-	0,90 (-1,76; 3,56)	-	-0,58 (-2,41; 1,25)	-
SF-36 PCS MD (95% CrI)	-	0,23 (-4,61; 4,98)	-	-	-0,88 (-6,16; 4,36)	1,11 (-5,60; 7,80)	-8,02 (- 13,81; -2,94)	1,19 (-3,71; 5,97)	-0,38 (-6,50; 5,71)
<b>Chorzy oporni na wcześniejsze leczenie bLMPCh/TNFi</b>									
ASAS20 OR (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	1,39 (0,37; 5,68)	1,58 (0,42; 6,42)
ASAS40 OR (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	0,81 (0,00; 84,41)	2,53 (0,01; 764,02)
ASAS5/6 OR (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	2,81 (0,28; 73,40)	-
BASDAI50 OR (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-	1,80 (0,35; 10,86)
BASDAI MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-0,52 (-5,35; 4,30)	-0,28 (-5,10; 4,53)

TOF 5 (inhibitor kinazy JAK) vs:	Inhibitory kinazy JAK		Inhibitory TNF					Inhibitory IL-17	
	UPA 15	ADA 40	CERT 200	CERT 400	GOL 50	ETA 50	IFX 5	SEC 150	IXE Q4W
BASFI MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,38 (-0,61; 1,37)
BASMI MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASDAS MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,20 (-0,25; 0,66)
CRP/hsCRP MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	2,49 (- 10,88; 15,90)	<b>10,39 (0,33; 20,48)</b>
ASQoL MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	1,22 (-1,08; 3,53)	-
SF-36 PCS MD (95% CrI)	-	-	-	-	-	-	-	-1,63 (-5,02; 1,77)	-3,50 (-7,13; 0,14)

**Legenda:**

TOF 5 istotnie lepszy	TOF 5 liczbowo lepszy	TOF 5 liczbowo gorszy	TOF 5 istotnie gorszy
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

W całej analizowanej populacji generalnie obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu, co pozostałych komparatorów. W szczególności, tofacytynib **nie różnił się istotnie** od ocenianego jako główny komparator drugiego przedstawiciela inhibitorów kinazy JAK – upadacytynibu, w żadnym z rozpatrywanych punktów końcowych (ramka niebieska w tabeli powyżej). Podobnie, w żadnym z ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a przedstawicielami inhibitorów interleukiny 17: sekukinumabem oraz iksekizumabem. W przypadku porównania z inhibitorami TNF, w większości analizowanych punktów końcowych obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu i leków z tej grupy – obserwowano nieliczne wyjątki, w których tofacytynib uzyskiwał istotnie gorszy efekt, najczęściej wobec infliksymabu oraz etanerceptu, co mogło wynikać z różnych czynników, niemniej jednak w zakresie oceny ASDAS (uznawanego obecnie za **najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie**, Korkosz 2014) nie odnotowano istotnych różnic w żadnym z przeprowadzonych porównań z aktywnymi komparatorami (ramka zielona w tabeli powyżej). Z kolei w ocenie zmiany wyniku BASMI, obserwowano istotnie korzystny efekt po stronie tofacytynibu w porównaniu z golimumabem (MD = -0,24 [95% CrI: -0,44; -0,04]). **Nie odnotowano różnic w ocenie bezpieczeństwa analizowanych terapii.**

Bardzo podobne zależności odnotowano w analizie przeprowadzonej dla populacji pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia biologicznego – w większości przypadków oceniane efekty nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami, a nieliczne istotne różnice obserwowano względem niektórych inhibitorów TNF.

Wśród chorych opornych na wcześniejsze leczenie (w tym inhibitorami TNF) obserwowano podobną skuteczność tofacytynibu, co inhibitorów interleukiny 17 – jedynie zmiany stężenia białka c-reaktywnego wskazywały na istotnie mniejszą efektywność tofacytynibu względem iksekizumabu.

Wyniki uzyskujące istotność statystyczną w porównaniu pośrednim są nieliczne, gdyż na 84 analizowanych wyników porównania pośredniego w populacji ogółem, w przypadku 8 (9,5%) uzyskano istotność statystyczną.

Analizując przedstawione wyżej wyniki porównawczej oceny efektywności klinicznej tofacytynibu i komparatorów należy wziąć pod uwagę fakt, że ze względu na charakter schorzenia obejmują one złożone skale i parametry, których znaczenie kliniczne nie zawsze jest oczywiste. Co więcej, punkty te zasadniczo stanowią ocenę wieloelementową, których poszczególne domeny stanowią część wspólną kilku równoległe/alternatywnie stosowanych miar (patrz: rysunek poniżej).

- **ASDAS** – 5 domen: [ból kręgosłupa](#), [PtGA](#), [zapalenia stawów obwodowych](#), [czas trwania sztywności porannej](#) i [CRP](#);
- **BASDAI** – 6-elementowy kwestionariusz: ocenia nasilenie [zmęczenia](#), [ból kręgosłupa](#), [zapalenia stawów obwodowych](#), [zapalenia przyczepów ścięgniastych](#), [nasilenia sztywności porannej](#) i [czasu trwania sztywności porannej](#);
- **ASAS** – ocena 4 domen: [PtGA](#), [ból kręgosłupa](#), [BASFI](#), [punktacja zapalenia \(średnia ocena punktowa pytania 5 i 6 kwestionariusza BASDAI\)](#);
- **ASAS5/6** – ocena 6 domen: [PtGA](#), [ból kręgosłupa](#), [BASFI](#), [punktacja zapalenia \(średnia ocena punktowa pytania 5 i 6 kwestionariusza BASDAI\)](#), [CRP](#) i [ruchomość kręgosłupa](#) (oceniana przez boczne zgięcie kręgosłupa za BASMI);
- **BASFI** – wskaźnik oceny [funkcjonowania](#) (sprawności fizycznej);
- **BASMI** – służy do oceny [ruchomości kręgosłupa](#) (kręgosłupa szyjnego, grzbietowego i lędźwiowego, bioder i tkanek miękkich miednicy);
- **ASQoL** – służy do oceny [jakości życia pacjentów](#) z ZZSK, oceniając [stopień ograniczenia](#), jakiego doświadcza pacjent w [codziennych czynnościach](#), [poziom bólu](#) i [zmęczenia](#) oraz [wpływ na stan emocjonalny pacjenta](#).

Przykładowo, obecnie najbardziej rekomendowana miara **ASDAS** obejmuje część domen ujętych w starszej skali **BASDAI**, ale również ocenę obiektywnego wskaźnika procesu zapalnego – białka C-reaktywnego (CRP). Skala **ASDAS** i główne skale oceniane w badaniach klinicznych: **ASAS** oraz **ASAS5/6** obejmują ocenę bólu oraz ogólną ocenę pacjenta (PtGA) oraz częściowo pokrywającą się ocenę sztywności porannej. Wyniki dla tych najważniejszych skal są spójne dla wszystkich porównań – TOFA wykazuje zbliżoną skuteczność względem każdego z ocenianych komparatorów. Istotne różnice w porównaniu z GOL i IFX dla punktu BASDAI (ocenianego jako różnica średnich) muszą być dziełem przypadku, gdyż ocena wg tej samej miary, ale wyrażonej jako zmiana punktacji o co najmniej 50% nie wykazała istotności statystycznej różnic między ocenianymi terapiami. Z kolei pojedyncze wyniki wskazujące na istotne różnice w ocenie ruchomości kręgosłupa (**BASMI**) przy braku istotności w ocenie pozostałych miar (porównanie z ETA i INF) są trudne w interpretacji w kontekście istotności klinicznej dla pacjenta i również nie stanowią podstawy do wyciągania wniosków o ewentualnych różnicach TOFA w porównaniu do tych leków. Podobnie, istotność różnicy średnich stężeń CRP przy braku różnic w odniesieniu do innych punktów końcowych jest zupełnie przypadkowa i nie może stanowić argumentu w oderwaniu od całościowego wnioskowania z oceny klinicznej.

Powyższe zestawienie jasno pokazuje, że **nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze klinicznej któregokolwiek z rozważanych leków stosowanych w terapii pacjentów z ZZSK.**

Należy również 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.

- 2) Podobne wnioski dotyczące porównania TOFA i bDMARDs odnaleziono także w 2 opracowaniach wtórnych (*Ungprasert 2017, Deodhar 2020*).
- 3) Wytyczne kliniczne *French Society of Rheumatology* z 2022 r., które jako jedyne odnoszą się do wyników badania III fazy z udziałem TOFA (*Deodhar 2021*), leki z grupy JAKi, do których należy tofacytynib, wymieniane są jako opcja terapeutyczna równorzędna do TNFi i IL-17i.
- 4) W opiniach innych agencji HTA, które oceniały tofacytynib w analogicznym wskazaniu wskazywano na podobną skuteczność TOFA i leków biologicznych. W opublikowanej już po przedłożeniu analiz do MZ pozytywnej rekomendacji refundacyjnej szkockiej agencji HTA SMC analitycy tej agencji konkludują, że przedstawiona przez Wnioskodawcę dokumentacja tj. wyniki metaanalizy sieciowej względem adalimumabu i sekukinumabu wskazuje na porównywalną skuteczność, bezpieczeństwo i wpływ na jakość życia tych terapii w rozpatrywanej populacji. Tym samym, w ocenie analityków, uzyskane wyniki kliniczne wspierają wybór analizy minimalizacji kosztów w analizie ekonomicznej, możliwej do przeprowadzenia w przypadku niestwierdzenia różnic w zakresie punktów końcowych istotnych klinicznie i istotnych z punktu widzenia pacjenta (*SMC 2022*).
- 5) Warto zwrócić uwagę na rodzaj technik analitycznych zastosowanych w przypadku już refundowanych substancji czynnych w programie lekowym B.36. Dla substancji czynnych iksekizumab, certolizumab oraz sekukinumab, aktualnie dostępnych w ramach programu leczenia pacjentów z ciężką aktywną postacią ZZSK w celu oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów. W przypadku iksekizumab komparatorem była substancja czynna sekukinumab, a w porównaniu pośrednim nie wykazano IS różnic, wobec czego analitycy Agencji uznali, że przyjęcie techniki minimalizacji kosztów jest zgodne z wytycznymi HTA. Należy jednak zaznaczyć, że analitycy Agencji zwracali uwagę, że w analizach należałoby uwzględnić inne leki biologiczne możliwe do zastosowania w ramach wnioskowanego programu lekowego tj. inhibitory TNF. Technika minimalizacji kosztów została również zastosowana w analizach dla sekukinumab oraz certolizumab. W analizach weryfikacyjnych dla obydwu leków, uznano wybór techniki analitycznej za prawidłowy i nie zamieszczono uwag w zakresie wyboru techniki analitycznej, pomimo odnotowania nielicznych IS wyników w porównaniu pośrednim (szczegóły w poniższej tabeli). Jedynie w rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczącej zasadności finansowania certolizumabu zwrócono uwagę, że na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ przede wszystkim ograniczoną wiarygodność danych klinicznych, na podstawie której przyjęto wnioski o identycznej skuteczności wszystkich inhibitorów TNF-alfa (tj. brak porównania bezpośredniego). Generalny wniosek z rekomendacji Prezesa wskazywał jednak przede wszystkim na fakt, że refundacja certolizumabu mogłaby być zasadna, gdyby jego cena została obniżona, tym samym nie odnosząc się do zastosowanej techniki analitycznej. Substancja czynna certolizumab jest refundowana w ramach PL B.36 od 2017 roku wobec czego uwagi dotyczące niepewności związanych z przyjętą techniką analityczną w ramach analizy ekonomicznej nie miały wpływu na podjętą decyzję refundacyjną. W przypadku pozostałych leków ocena założeń analiz ekonomicznych nie była możliwa z dwóch względów: dla pierwszych leków dostępnych w PL B.36 (tj. adalimumab, infliksymab, etanercept) nie było możliwe zidentyfikowanie analiz ekonomicznych na stronie AOTMiT ponieważ były one oceniane przed 2012 r., a dla pozostałych substancji czynnych (golimumab, upadacytynib) poziom niejawności danych w raportach wnioskodawcy i/lub analizach weryfikacyjnych opublikowanych na stronie AOTMiT uniemożliwił wiarygodną analizę przyjętych założeń i uzyskanych wyników skuteczności klinicznej. W związku z czym nie było

możliwe odniesienie się do analiz ekonomicznych złożonych dla wszystkich komparatorów dla tofacytynibu.

Tabela 2. Podsumowanie uwag dotyczących wyboru techniki analitycznej analizy ekonomicznej w zestawieniu z wynikami porównania pośredniego dla substancji czynnych z programu lekowego B.36.

Źródło	Porównywane interwencje	Wyniki analizy skuteczności	Technika analityczna AE	Uwagi dotyczące techniki analitycznej AE
AOTMiT OT.4231.37.2021	Iksekizumab vs sekukinumab	Brak IS różnic	CMA	<p><b>AWA:</b> Brak uwag</p> <p>Agencja wykonała własne obliczenia porównujące wszystkie technologie alternatywne: dla parametrów skuteczności przyjęto takie same dla wszystkich substancji na podstawie badań dla IKS- wykonano CMA.</p> <p><b>SRP:</b> pozytywna</p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT:</b> pozytywna pod warunkiem pogłębienia RSS</p> <p>Refundacja w B.36 od 1 lipca 2022 r</p>
AOTMiT OT.4351.12.2016	Certolizumab pegol vs adalimumab / etanercept, infliksymab / golimumab	<p>Odnotowano IS przewagę komparatora w pkt końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na korzyść infliksymabu w odpowiedzi ASAS20 w 12 tyg. badania dla dawki CZP 200 mg</li> <li>na korzyść adalimumabu w ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 24 tyg. badania dla dawki CZP 200 mg</li> <li>na korzyść adalimumabu w sprawności fizycznej w skali BASFI w 24 tyg. badania dla dawki CZP 200 mg</li> </ul>	CMA	<p><b>AWA:</b> Brak uwag</p> <p><b>SRP:</b> pozytywna</p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT:</b> negatywna</p> <p>Podsumowanie ograniczeń AE: „<i>Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ przede wszystkim ograniczona wiarygodność danych klinicznych (brak porównania bezpośredniego), na podstawie której przyjęto wnioski o identycznej skuteczności wszystkich inhibitorów TNF-alfa. Decyzja o wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów jest w pełni zasadna jedynie w przypadku wykazania równej skuteczności porównywanych terapii, co nie odnosi się do rozpatrywanej sytuacji</i>”</p> <p>Refundacja w B.36 od 1 stycznia 2017 r.</p>
AOTMiT OT.4351.13.2017	Sekukinumab vs adalimumab / etanercept/ golimumab / infliksymab. certolizumab pegol Sekukinumab vs placebo.	<p>Odnotowano IS przewagę komparatora w pkt końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na korzyść adalimumabu w zakresie zmiany aktywności choroby w porównaniu ze stanem wyjściowym ocenianą skalą ASDAS</li> <li>na korzyść adalimumabu w zakresie oceny aktywności choroby przez pacjenta: w 24</li> </ul>	CMA dla porównania z inhibitorami TNF-alfa oraz CUA dla porównania z placebo	<p><b>AWA:</b> Brak uwag</p> <p>„<i>Technika CMA stanowiła podstawową technikę analityczną, co Agencja uważa za zasadne, w związku z wynikami AKL, które dowodzą, że skuteczność SEK jest podobna do skuteczności iTNF (...)</i>”</p> <p><b>SRP:</b> pozytywne</p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT:</b> pozytywna</p> <p>Refundacja w B.36 od 1 listopada 2018 r.</p>

Źródło	Porównywane interwencje	Wyniki analizy skuteczności	Technika analityczna AE	Uwagi dotyczące techniki analitycznej AE
		tygodniowym horyzoncie czasowym		
		Odnotowano IS przewagę SEK vs ADA w pkt końcowym: ▪ „Zdarzenia niepożądane ogółem”		

- 6) 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 między porównywanymi terapiami.
- 7) W przypadku analizy kosztów użyteczności przeprowadzonej w horyzoncie dożywotnym konieczne byłoby uwzględnienie całych sekwencji terapii ZZSK, 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 ZZSK oraz ich skuteczności w kolejnych liniach leczenia.
- 8) Podsumowując, szczegółowa analiza wyników klinicznych oceny tofacytynibu stosowanego w leczeniu pacjentów z ZZSK i brak możliwości jednoznacznego wykazania przewagi klinicznej TOFA lub refundowanych leków biologicznych, uzasadnia podejście zachowawcze w ocenie ekonomicznej i zastosowanie analizy minimalizacji kosztów.

**Podsumowując, przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność dla leku Xeljanz wydaje się nieuzasadnione.**

**SMC 2022**

Scottish Medicines Consortium. SMC ID: SMC2463. Tofacitinib 5mg film-coated tablets (Xeljanz®). 05 August 2022. Dostępne on-line pod adresem:  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7092/tofacitinib-xeljanz-final-aug-2022-amended-070922-for-website.pdf>

2. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w poprzednim punkcie, przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność dla leku Xeljanz wydaje się nieuzasadnione. Dotyczy to również zestawienia kosztów i konsekwencji porównywanych technologii.



3. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia)

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Wskazania rejestracyjne dla leku Xeljanz zgodnie z ChPL przedstawiają się następująco:

- 1) Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
  - o Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, *methotrexate*) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*).
  - o Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku 3 nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie
- 2) Łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS)
  - o Tofacytynib w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*)
- 3) Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
  - o Tofacytynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.
- 4) Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)
  - o Tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.
- 5) Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
  - o Tofacytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzonego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD.
  - o Tofacytynib można stosować w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.

Populacja wszystkich pacjentów, u których realnie można by oczekiwać stosowania leku Xeljanz powinna być w dużej mierze zgodna z populacjami RZS, ŁZS, ZZSK, WZJG i MIZS, obecnie objętymi leczeniem w ramach istniejących programów lekowych. Z tego względu, na podstawie publikowanych danych NFZ,

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)



możliwe jest oszacowanie maksymalnej liczby chorych stosujących Xeljanz, zakładając jego udział na poziomie 100% leczonych.

Populacja	Program lekowy	Liczebność w 2021 r.
RZS i MIZS	B.33.	10 010
ŁZS	B.35.	3 329
ZZSK	B.36.	4 746
WZJG	B.55.	1 671
<b>Razem</b>	-	19 756

Powyższe liczebności kolejnych populacji obliczono jako sumy chorych, którzy otrzymali poszczególne leki w danym programie. Z jednej strony liczebności te mogą być zawyżone, gdyż w ciągu roku część pacjentów może otrzymać więcej niż 1 lek. Z drugiej strony jednak obserwowany jest ciągły przyrost liczby wszystkich chorych leczonych w ramach wymienionych programów lekowych. Zatem łączna populacja, w której lek Xeljanz mógłby być zastosowany wynosi około 20 tys. osób rocznie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**III. Wskazanie źródeł danych:**

5. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia):

W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, dla których nie podano danych bibliograficznych m.in. publikacja Navarro-Compan 2022 (wykorzystana w AKL).

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Zgodnie z uwagą Analityków Agencji w poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe brakujące dane bibliograficzne odwołań do źródeł wykorzystanych w AKL.

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

- Navarro-Compán 2022* Navarro-Compán V, Wei JC, Van den Bosch F, Magrey M, Wang L, Fleishaker D, Cappelleri JC, Wang C, Wu J, Dina O, Fallon L, Strand V. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open* 2022; 8(2)
- Deodhar 2018* Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, Jarvinen P, Sanchez-Burson J, Gaffney K, Lee EB, Krishnan E, Santisteban S, Li X, Zhao F, Carlier H, Reveille JD, Coast W (2018, 2018) Efficacy and safety of Ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: 16 week results of a phase 3 randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with prior inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*
- FDA 2022* <https://www.fda.gov/search?s=tofacitinib>. Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.

Wypisana wyżej publikacja *Navarro-Compán 2022* powinna być również zamieszczona w tabeli z rozdziału 14.4 (str. 528), zawierającej publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa TOF.

Dodatkowo zauważono, że w tabeli z publikacjami włączonymi do NMA (str. 531), jak i w tabeli z piśmiennictwem raportu (str. 568), błędnie wpisano nazwę publikacji *Hu 2002*, która powinna brzmieć *Hu 2012*, zgodnie z jej pełnymi danymi bibliograficznymi i tak też była cytowana w treści raportu.

W treści raportu wystąpiły też sporadycznie literówki w nazwach publikacji: *Boa 2014*, która powinna brzmieć *Bao 2014*, *Deadhar 2022*, która powinna brzmieć *Deodhar 2021*, *Barhkam 2010*, która powinna brzmieć *Barkham 2010*, *Colin 2004*, która powinna brzmieć *Calin 2004*, *Braun 2022*, która powinna brzmieć *Braun 2002* oraz *APD Xeljanz 2022*, która powinna brzmieć *APD Aestimo 2022*.

6. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):

W przedłożonych analizach występują odwołania do opinii ekspertów klinicznych, jednak nie podano imion i nazwisk ekspertów ani treści tych opinii.

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji przedstawiam dane ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym:

[Redacted]

**Komentarz dodatkowy wnioskodawcy:**

Zgodnie z zapisami propozycji programu lekowego, złożonego wraz z wnioskiem refundacyjnym, leczeniu mieli podlegać chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG,
- aktywna postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- niezadowolająca odpowiedź na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, które stosowane były w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie.

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

Analizy HTA złożone wraz z wnioskiem odpowiadały tymże zapisom. W toku konsultacji programu lekowego, dokonano zmian w podpunkcie 3., w wyniku czego brzmienie jest następujące:

- z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.

Zmiana ta nie ma wpływu na kształt analiz i wnioskowanie.

Z poważaniem,

Patrycja Przęda-Machno  
Starszy Kierownik ds. Ekonomiki Zdrowia i Cen