

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.36.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacytynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”

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 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

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

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** .....Patrycja Przęda-Machno.....

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

.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego: .....

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

<sup>1</sup> 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>3</sup> 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 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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 wiążą 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.*

.....

..... Pracownik firmy Pfizer Polska Sp. z o.o.....

.....

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

...15.11.2022 Patrycja Prząda-Machno.....

**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**

15.11.2022 Patrycja Prząda-Machno .....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p><b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>Rozdział 5.3, str. 57 Rozdział 5.4, str. 60 Rozdział 11, str. 74</p>	<p>„Należy wskazać, iż wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów, zakładając wykazany w ramach analizy klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a rozpatrywanymi komparatorami. Jednocześnie wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej wskazują na istotne statystycznie różnice między tofacytynibem względem infliksymabu, golimumabu, etanerceptu, adalimumabu w zakresie wybranych punktów końcowych.”</p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> Dokument AWA nie prezentuje jasnego stanowiska Analityków Agencji w kontekście porównawczej oceny klinicznej tofacytynibu i przyjętych komparatorów. W rozdziale 4.3. (powtórzenie w rozdziale 11.) przedstawiono komentarz odnoszący się do wyników klinicznych, z którego wynika, że Analitycy akceptują wnioski z przedłożonej analizy klinicznej, np. „W populacji ogólnej TOF wykazywał skuteczność i bezpieczeństwo zbliżone do pozostałych komparatorów”, czy „Należy zauważyć, że pojedyncze IS różnice w niektórych punktach końcowych są trudne do interpretacji w globalnej ocenie skuteczności ocenianych leków.”. Sugeruje to, że Analitycy Agencji wykazują zrozumienie dla złożoności oceny klinicznej wnioskowanej technologii i płynących z niej konkluzji. Jednakże już w zakresie oceny ekonomicznej ponownie przywoływane są wątpliwości w tym zakresie, prezentowane na etapie oceny zgodności z „wymaganiami minimalnymi”.</p> <p>Należy więc jeszcze raz podkreślić, że obecnie nie są dostępne wystarczające dowody kliniczne pozwalające jednoznacznie wykazać różnice w skuteczności między tofacytynibem a innymi lekami refundowanymi w programie leczenia ZZSK. Wyniki uzyskujące istotność statystyczną w przeprowadzonym porównaniu pośrednim są nieliczne, gdyż np. na 84 analizowanych punktów końcowych w populacji ogółem, w przypadku 8 (9,5%) uzyskano istotność statystyczną. Należy wziąć pod uwagę fakt, że ze względu na charakter schorzenia są to wyłącznie surogatowe punkty końcowe, których znaczenie kliniczne nie zawsze jest oczywiste. Co więcej, punkty te zasadniczo stanowią ocenę wieloelementową, których poszczególne domeny stanowią część wspólną kilku równoległych/alternatywnie stosowanych miar. Przykładowo, obecnie najbardziej rekomendowana miara <b>ASDAS</b> obejmuje część domen ujętych w starszej skali <b>BASDAI</b>, ale również ocenę obiektywnego wskaźnika procesu zapalnego – białka C-reaktywnego (CRP). Skala <b>ASDAS</b> i główne skale oceniane w badaniach klinicznych: <b>ASAS</b> oraz <b>ASAS5/6</b> obejmują ocenę bólu oraz ogólną ocenę pacjenta (PtGA) oraz częściowo pokrywającą się ocenę sztywności porannej. Wyniki</p>

	<p>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) mogą 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 (<b>BASMI</b>) 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.</p> <p>W taki sam sposób względna skuteczność tofacytynibu interpretowana jest przez autorów najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych <i>French Society of Rheumatology</i> z 2022 r., które jako jedyne odnoszą się do wyników badania III fazy z udziałem TOFA. Leki z grupy JAKi, do których należy tofacytynib, wymieniane są jako opcja terapeutyczna równorzędna do TNFi i IL-17i.</p> <p>Ponadto, wnioski płynące z odnalezionych niezależnych opracowań wtórnych również wskazują tofacytynib jako lek, który może być stosowany wymiennie z innymi terapiami ZZSK.</p> <p>Aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych (v. 3.0) wskazują, że w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej <b>równorzędności klinicznej</b> porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi <b>nie są istotne klinicznie</b>, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (Rozdział 4.4. Technika analityczna). W przeprowadzonej analizie wykazano istotność statystyczną liczbowych różnic między tofacytynibem a komparatorami dla pojedynczych punktów końcowych, jednakże na tej podstawie nie można mówić o ich istotności klinicznej, czyli realnym przełożeniu na efekt zauważalny przez pacjenta w praktyce klinicznej. Podsumowując, trudno jest znaleźć uzasadnienie dla stwierdzenia, że w przypadku oceny tofacytynibu w leczeniu chorych na ZZSK właściwą techniką analityczną jest analiza koszty-użyteczność.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<sup>6</sup> 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* 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**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

