



**JYSELECA® (FILGOTYNIB) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z  
UMIARKOWANĄ DO CIĘŻKIEJ AKTYWNAJĄ POSTACIĄ WRZODZIEJĄCEGO  
ZAPALENIA JELITA GRUBEGO**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, listopad 2022

**Uzupełnienie w odniesieniu do niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego: Jyseleca, (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779; we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.**

I. Uwaga do całości analiz:

*„1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: *W analizach posłkowano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r, podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.*

Wyjaśnienie: *W analizie ekonomicznej (AE), analizie wpływu na budżet (AWB) oraz analizie racjonalizacyjnej wykorzystano nieaktualny na dzień złożenia wniosku Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępny był Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r.*

Wyjaśnienie: *W AE i AWB nie wykorzystano aktualnych na dzień złożenia wniosku komunikatów DGL: raportu refundacyjnego o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2021, a także nie uwzględniono raport refundacyjnego wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-marzec 2022 r.*

*Agencja zwraca się z prośbą, aby w analizach uwzględnić aktualne na dzień złożenia uzupełnień dane NFZ oraz Obwieszczenie MZ.”*

## **Odpowiedź:**

Przedłożone wraz z niniejszym pismem analizy (raporty oraz model) zostały zaktualizowane pod kątem oceny kosztu świadczeń medycznych. Uwzględniono:

- aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków (zaktualizowano referencję [37] w ramach raportów z Analizy ekonomicznej, Analizy wpływu na budżet oraz Analizy racjonalizacyjnej);
- aktualny komunikat DGL NFZ w sprawie średniego kosztu substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego (uwzględniono dane z sierpnia br.; zaktualizowano referencję [37] raportów z Analizy ekonomicznej, Analizy wpływu na budżet oraz Analizy racjonalizacyjnej).

Odnosnie raportów refundacyjnych NFZ oraz danych dotyczących liczby jednostek rozliczeniowych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych (dane z kwartalnych Uchwał Rady NFZ) uprzejmie informujemy, że zostały one wykorzystane do oceny średniego kosztu leków refundowanych w programie, niezawartych w komunikacie DGL NFZ dotyczących średniego kosztu. Ze względu na fakt, iż Rada NFZ publikuje informacje na temat liczby jednostek rozliczeniowych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych raz na pół roku (w uchwałach w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za II i IV kwartał danego roku), w momencie złożenia wniosku refundacyjnego nie było dostępnych informacji w tym zakresie za okres późniejszy niż cały 2021 rok.

Niemniej jednak, w ramach aktualizacji uwzględniono dane opublikowane we wrześniu br. w sprawie liczby jednostek rozliczeniowych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych w I połowie 2022 roku (Uchwała Rady NFZ nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022; referencja [89] raportów z Analizy ekonomicznej, Analizy wpływu na budżet oraz Analizy racjonalizacyjnej).

Ww. źródło danych przy uwzględnieniu raportu refundacyjnego NFZ za pierwsze 6 miesięcy 2022 roku (Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022; referencja [90] raportów z Analizy ekonomicznej, Analizy wpływu na budżet oraz Analizy racjonalizacyjnej) pozwoliło określić średni koszt niektórych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych w I połowie 2022 roku. Dane te zostały uwzględnione w zaktualizowanej wersji analiz przedłożonych wraz z niniejszym pismem.

## II. w ramach analizy klinicznej:

*„1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b. (§4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono poniższej pracy opublikowanej przed datą złożenia wniosku refundacyjnego:*

*Li Y, Yao C, Xiong Q, Xie F, Luo L, Li T, Feng P. Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis. J Clin Pharm Ther. 2022 Jul;47(7):851-859. doi: 10.1111/jcpt.13622. Epub 2022 Mar 6.”*

**Odpowiedź:**

Ww. opracowanie opublikowane zostało po dacie ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w ramach Analizy klinicznej. Aktualnie, referencja ta jest już uwzględniona w AK [54], a jej charakterystyka oraz wyniki zostały przedstawione w Analizie klinicznej, rozdz. 5.1., 5.1.1.

*„2. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach kryteriów włączenia wskazano na pacjentów, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny. Jednocześnie kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego umożliwiają zamianę terapii na inny lek biologiczny (infliksymab albo wedolizumab albo ustekinumab) oraz tofacytynib.”*

**Odpowiedź:**

Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu spełniają kryterium zgodności z populacją docelową określoną we wniosku i zgodną z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego:

W tabeli nr. 4, rozdz. 2.4. przedstawiono kryteria włączenia badań w zakresie:

- populacji:

- dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.

- interwencji alternatywnych:

- **tofacytynib;**
- infliksymab;
- wedolizumab;
- ustekinumab;
- placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą [ang. best supportive care; BSC]).

W kryteriach włączenia badań do przeglądu nie jest dookreślona zmiana terapii na inny lek biologiczny lub tofacytynib, która jest możliwa w programie, ale ta zmiana jest dopuszczalna w sytuacji nietolerancji lub niepowodzenia leczenia, co zostało sprecyzowane już w rozdz. 1. „Cel przeprowadzenia analizy klinicznej”.

Jednocześnie, z farmakologicznego punktu widzenia sformułowanie w rozdziale numer 1. nie obejmuje tofacytynibu, który nie jest ani lekiem konwencjonalnym ani lekiem biologicznym, a syntetycznym lekiem ukierunkowanym molekularnie, niemniej w praktyce również wyszukiwano badania dotyczące zastosowania tofacytynibu, co zostało opisane w tabeli nr. 4 „Kryteria włączenia i wykluczenia badań w ramach przeglądu systematycznego”.

*„3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono poniższej pracy opublikowanej przed datą złożenia wniosku refundacyjnego:*

*Hibi T, Motoya S, Hisamatsu T, Hirai F, Watanabe K, Matsuoka K, Saruta M, Kobayashi T, Feagan BG, Tasset C, Besuyen R, Yun C, Crans G, Zhang J, Kondo A, Watanabe M. Efficacy and safety of filgotinib as induction and maintenance therapy for Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a post-hoc analysis of the phase 2b/3 SELECTION trial. Intest Res. 2022 Mar 11 oraz pracy uwzględnionej w ramach AE Wnioskodawcy:*

*LU X, Gray E, Xin Y, Zhou J, Jairath V, Lindsay JO. CO95 A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Filgotinib Versus Tofacitinib for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Value in Health, Volume 25, Issue 6, S1 (June 2022).”*

*Dodatkowo Agencja prosi o uwzględnienie w ramach analizy klinicznej wyników badania GS-US-418-3899 (SELECTIONLTE) przedstawionych w dokumencie EPAR dla produktu leczniczego Jyseleca.”*

**Odpowiedź:**

Ww. opracowania (Hibi 2022, Lu 2022) opublikowane zostały po dacie ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w ramach Analizy klinicznej. Aktualnie zostały one uwzględnione i opisane w Analizie klinicznej: Hibi 2022 [55], str.73-74; Lu 2022 [56], rozdz. 5.1.1., str.40.

Ponadto, Analiza kliniczna uzupełniona została o dane z dokumentu EPAR dotyczące wstępnych wyników badania SELECTION-LTE (GS-US-418-3899) [57], str. 80.

*„4. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W tabeli 11 AKL przedstawiono wyniki dot. porównania filgotynibu (dla dawki 100 mg, zamiast dla dawki 200 mg) względem tofacytynibu dla punktu końcowego „Remisja kliniczna”.*

**Odpowiedź:**

Dane zostały zmodyfikowane, przedstawiono je w Tabeli numer 14., str. 39 Analizy klinicznej.

*„Wyjaśnienie: W tabeli 40 AKL „Analiza klasyfikacyjna w zakresie skuteczności klinicznej filgotynibu w dawce 200 mg oraz wybranych komparatorów w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie” nie przedstawiono wyników dla leczenia indukcyjnego ustekinumabem. Również w ramach przedstawienia wyników pracy Panaccione 2022 [poz. 23 w bibliografii Wnioskodawcy] nie uwzględniono wyników w zakresie NNT. „*

**Odpowiedź:**

Powyższe dane zostały uzupełnione, przedstawiono je w Tabelach numer 44, 45, str. 53-54 Analizy klinicznej.

*„Wyjaśnienie: W ramach AKL nie przedstawiono wyników dla punktu końcowego „MCS response” dla fazy leczenia podtrzymującego oraz dla punktu końcowego wygojenie śluzówki jelita zaprezentowanych w suplemencie do pracy Feagan 2021.”*

**Odpowiedź:**

Odpowiednie dane zostały uzupełnione, przedstawiono je w Tabelach numer 51-53, str. 67-69 Analizy klinicznej (dodatkowo w Podsumowaniu oraz Streszczeniu).

*„Wyjaśnienie: Wyniki dla punktu końcowego „Zgon” na stronie 79 oraz 83 AKL nie przedstawiono w postaci tabelarycznej.”*

**Odpowiedź:**

Dane dla punktu końcowego „Zgon” zostały przedstawione także w formie tabelarycznej, w Tabeli numer 73, str. 85 Analizy klinicznej.

*„Wyjaśnienie: W Tabeli 74 AKL „Profil bezpieczeństwa filgotynibu względem placebo; wskaźniki EAER w czasie leczenia indukcyjnego, podtrzymującego oraz LTE” [poz. 13 w bibliografii Wnioskodawcy] nie przedstawiono wyników dla punktu końcowego „Zgon”.*

**Odpowiedź:**

Dane dla punktu końcowego „Zgon” według EAER zostały uzupełnione; przedstawiono w Tabeli numer 83, str. 90 Analizy klinicznej.

*„Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wyników poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu SELECTION zaprezentowanych na stronie <https://clinicaltrials.gov> [poz. 17 w bibliografii Wnioskodawcy].”*

**Odpowiedź:**

Wyniki dla poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie danych ze strony <https://clinicaltrials.gov>, zostały przedstawione w Tabeli numer 71, str. 84 Analizy klinicznej.

*„Wyjaśnienie: W AKL Wnioskodawcy wskazano, że w przypadku wyników, które osiągnęły istotność statystyczną „obliczano parametry NNT/ NNH”. Dla wyników badania SELECTION, które osiągnęły istotność statystyczną nie oszacowano wartości NNT oraz NNH.”*

**Odpowiedź:**

Dane z zakresu NNT/NNH dla wyników istotnych statystycznie zostały uzupełnione, w rozdziale 5.2.1, 5.2.2 Analizy klinicznej.

*„Należy wskazać, że w ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono charakterystyki pracy Lasa 2021 [poz. 19 w bibliografii Wnioskodawcy], na podstawie której w głównej mierze oparto wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie filgotynibu względem komparatorów. Agencja prosi o przedstawienie charakterystyki ww. badania wtórnego co najmniej z zakresie zgodnym z tabelą nr 84 AKL Wnioskodawcy.”*

**Odpowiedź:**

Szczegółowa charakterystyka opracowania Lasa [19] została przedstawiona w tabeli 90, str. 133 Analizy klinicznej. Ponadto, w Analizie klinicznej zawarte były w formie tabelarycznej: charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do opracowania [19] oraz metody przeprowadzenia wyszukiwania ww. badań pierwotnych.

*„Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy:*

- „ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione”;*
- „Zaleca się przeprowadzenie dokładnej analizy metodyki badań oraz oceny różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia”.*

**Odpowiedź:**

W ramach Analizy klinicznej Wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego ani meta-analizy sieciowej *de novo*. Przedstawione wyniki porównania interwencji wnioskowanej z aktywnymi komparatorami zostały wyekstrahowane z odpowiednich opracowań wtórnych, których autorzy oceniali heterogeniczność badań i zasadność przeprowadzenia takich porównań; opracowania te opublikowano w czasopismach międzynarodowych o wysokich IF, po przejściu procesu peer review. W ramach Analizy klinicznej dla opracowania Lasa 2019 [19], z którego zaczerpnięto główne wyniki porównań pośrednich, wstępne informacje o metodyce oraz błędzie systematycznym przedstawiono w rozdz. 5.1., a szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych badań pierwotnych przedstawiono w Aneksie Analizy klinicznej.

### III. w ramach analizy ekonomicznej:

*„1. Nie przedstawiono analizy ekonomicznej, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy (§5 ust. 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analizy podstawowej należy uwzględnić możliwość wydłużenia etapu indukcji do 22 tygodni, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.”*

### **Odpowiedź:**

Mając na uwadze:

- brak informacji jaki odsetek pacjentów bez odpowiedzi na leczenie po 10 tygodniach będzie kontynuował etap indukcji odpowiedzi przez kolejne 12 tygodni,
- brak możliwości oceny efektywności dodatkowego okresu indukcji leczenia (w badaniach klinicznych wykorzystanych do porównania skuteczności wnioskowanej technologii i komparatorów takiego etapu nie uwzględniono),

w ramach analizy podstawowej pominięto ten aspekt, ale został on przetestowany w ramach analizy wrażliwości (scenariusz „DSA 30” analizy ekonomicznej oraz scenariusz „BIA\_SA 27” analizy wpływu na budżet). Testowany scenariusz konserwatywnie zakładał stosowanie 22 tygodni leczenia indukcyjnego u wszystkich pacjentów (tj. bez odrzucenia pacjentów, którzy w tym okresie uzyskali i następnie utracili odpowiedź i bez odrzucenia pacjentów, u których nie kontynuowano całego dodatkowego okresu leczenia indukcyjnego).

W związku z uwagą AOTMiT ww. scenariusz został usunięty z analizy wrażliwości i w analizie podstawowej uwzględniono dodatkowy koszt 12-tygodniowego stosowania wnioskowanej technologii u wszystkich (100%) pacjentów z brakiem odpowiedzi w 10. tygodniu leczenia. Niemniej jednak w ramach analizy podstawowej:

- modelowano utratę odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów uzyskujących tą odpowiedź wcześniej, tj. do 10. tygodnia;
- przyjęto, że wśród wszystkich pacjentów poddawanych dodatkowemu, 12-tygodniowemu leczeniu indukcyjnemu nie zostanie wyindukowana odpowiedź.

Uwzględnienie dodatkowych pacjentów uzyskujących odpowiedź po 10. tygodniu leczenia filgotynibem wiązałoby się z przyjęciem wyższej skuteczności wnioskowanej technologii od komparatorów. Z braku porównawczych danych klinicznych dla leczenia indukcyjnego przekraczającego okres 10 tygodni odstąpiono od analizy zakładającej dodatkowe odpowiedzi wśród chorych leczonych filgotynibem względem komparatorów. Nie zmodyfikowano techniki analitycznej analizy ekonomicznej przedkładanej wraz z niniejszym pismem.



**Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z powyższym opisem w analizie podstawowej uwzględniono maksymalne dawkowanie wnioskowanej technologii jakie może być obserwowane w praktyce klinicznej.**

*„2. Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania współczynników wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne, wyrażone jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, przy zachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).”*

**Odpowiedź:**

W rozdziale 2.4. raportu z analizy ekonomicznej przedstawiono, że ze względu na przyjętą technikę analityczną oraz brak dowodów potwierdzających przewagę kliniczną filgotynibu nad komparatorami i w konsekwencji założenie, że efekty kliniczne wszystkich porównywanych interwencji są takie same, wnioskowanie na temat leku z najniższym średnim współczynnikiem kosztów-użyteczności (ACUR, ilorazem kosztu i liczby QALY w grupie) będzie takie same jak wnioskowanie na temat leku najtańszego. W analizach identyfikację komparatora o najniższym ACUR dokonano przy uwzględnieniu oceny wysokości kosztu różniącego.

W zaktualizowanych analizach, które zostały dołączone do niniejszego pisma, przedstawiono kalkulację ACUR w ramach uproszczonego podejścia. Wykorzystano jedyne dostępne źródło informacji na temat zależnej od stopnia aktywności wagi użyteczności chorych na WZJG z Polski – badanie Kawalec i Stawowczyk 2018 (referencja [91] raportów z Analizy ekonomicznej, Analizy wpływu na budżet oraz Analizy racjonalizacyjnej). Przyjęto, że w okresie indukcji leczenia oraz wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie waga użyteczności będzie na poziomie 0,646 (waga raportowana dla pacjentów z aktywną chorobą w badaniu Kawalec i Stawowczyk 2018); wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie przyjęto wagę użyteczności na poziomie 0,898 (waga raportowana dla pacjentów z chorobą w remisji w badaniu Kawalec i Stawowczyk 2018).

Należy zaznaczyć, że wysokość wagi użyteczności nie ma żadnego wpływu na wyniki i wnioski analizy ekonomicznej ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów; zbliżone efekty kliniczne wszystkich technologii).

*„3. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym w pkt 2, przy zachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).”*

**Odpowiedź:**

Analiza zawierała cenę progową względem technologii zidentyfikowanej na podstawie najniższego kosztu. Kryterium najniższego kosztu jest równoznaczne z kryterium najniższego współczynnika kosztu do uzyskiwanych efektów (ACUR) w analizach przedłożonych Agencji, gdyż uwzględnia takie same efekty kliniczne wszystkich analizowanych technologii lekowych. Zaktualizowane analizy uwzględniają kalkulację ACUR (por. odpowiedź na poprzednią uwagę), których wartość potwierdza ww. zgodność kryteriów.

*„4. W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie produktów leczniczych. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.*

*Ponadto, zgodnie z treścią załączonej dokumentacji, Wnioskodawca w sposób błędny skonstruował wariant bez RSS oraz z RSS uwzględniając w pierwszym ceny zgodne z obwieszczeniem MZ dla komparatorów oraz ceny „realne” z przetargów w drugim wariantcie. Przedstawienie wyników analiz w ten sposób nie pozwala na ocenę skuteczności zaproponowanego instrumentu RSS, z uwagi na brak warunków ceteris paribus.”*

**Odpowiedź:**Dawkowanie z praktyki klinicznej

W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet uwzględniono standardowe dawkowanie leków. W analizach uwzględniono leki celowane (niskocząsteczkowe inhibitory JAK oraz leki biologiczne będące przeciwciałami monoklonalnymi) oraz ich dawkowanie zgodne z opisem programu lekowego B.55., charakterystyką produktów leczniczych<sup>1</sup> i praktyką kliniczną.

Uwzględnione dawkowanie odzwierciedla dawkowanie w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej.

U części osób może dochodzić do intensyfikacji dawkowania, która w zakresie dozwolonym w obrębie programu B.55. była uwzględniona w analizach (por. tabela poniżej).

---

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf),  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf),  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf),  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information_pl.pdf),  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remxima-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remxima-epar-product-information_pl.pdf),  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp: 26.10.2022)

**Tabela. Podsumowanie informacji na temat dozwolonego dawkowania porównywanych leków.**

Lek	Standardowe dawkowanie (uwzględnione dawkowanie w analizach)	Zintensyfikowane dawkowanie	Uwagi
<b>Wedolizumab IV</b>	300 mg w tygodniu 0, 2 i 6 (indukcja), a następnie co 8 tygodni	W leczeniu podtrzymującym co 4 tygodnie	-
<b>Ustekinumab</b>	Indukcja (IV): 2,3 lub 4 fiołki 130 mg w tygodniu 0 Podtrzymanie (SC 90 mg): w 8. tygodniu i później co 12 tygodni	SC 90 mg: dodatkowa dawka w 16. tygodniu; częstotliwość co 8 tygodni	Dodatkowa dawka wydaje się niedozwolona w programie B.55.*
<b>Tofacytynib</b>	Indukcja: 2 tabl. 10 mg/d przez 8 tygodni Podtrzymanie: 2 tabl. 5 mg/d	Indukcja: można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni Podtrzymanie: 2 tabl. 10 mg	Dodatkowy okres indukcji odpowiedzi wydaje się niedozwolony w programie B.55.*
<b>Infliksymab</b>	5 mg IV/kg mc. w tygodniach: 0, 2 i 6 (indukcja) i następnie co 8 tygodni (podtrzymanie)	Inne wskazania niż WZJG: podtrzymanie co 6 tygodni; wyższa dawka leku	-
<b>Filgotynib</b>	Indukcja: 200 mg/d przez 10 tygodni Podtrzymanie: 200 mg/d	Indukcja: u nieodpowiadających można przedłużyć o dodatkowe 12 tygodni**	-

\* zgodnie z opisem programu brak pacjentów nieodpowiadających po etapie indukcji trwającym 8 tygodni

\*\* uwzględnione w analizie podstawowej dla wnioskowanej technologii w ramach konserwatywnego podejścia

Dostępne informacje z praktyki klinicznej z Polski świadczą, że znaczna część pacjentów leczonych w programie B.55. doświadcza w jakimś momencie leczenia podtrzymującego intensyfikacji jego dawki. W badaniu Pękała i Filip 2021 (referencja [56] Analizy ekonomicznej) 53,6% pacjentów z WZJG leczonych infliksymabem wymagało intensyfikacji dawki w trakcie leczenia podtrzymującego, tj. wzrostu dawki na podanie powyżej 5 mg/kg m.c. (raportowano dawki z zakresu 5 – 10 mg/km m.c.) i/lub zwiększenia częstotliwości podawania dawek (raportowano częstotliwość dawek z zakresu od 4 do 8 tygodni). Podobnie w badaniu POLONEZ (referencja [58] Analizy ekonomicznej) u wszystkich pacjentów z WZJG tracących odpowiedź na leczenie infliksymabem testowano skuteczność intensyfikacji dawkowania infliksymabu.

Niemniej jednak nie zidentyfikowano informacji pozwalających określić dokładne informacje na temat dawkowania analizowanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce (np. odsetek podań w zintensyfikowanym schemacie dawkowania ogółem lub moment podjęcia decyzji o intensyfikacji dawkowania z odsetkiem pacjentów, u których została ta intensyfikacja wprowadzona).

Z tego powodu w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz uwzględniający zintensyfikowany schemat dawkowania wszystkich komparatorów (scenariusze „DSA 37” – „DSA 44” analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej oraz scenariusze „BIA\_SA 32” – „BIA\_SA 39” analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet).

Dodatkowo w ramach aktualizacji dokumentacji, rozbudowano model decyzyjny o możliwość uwzględnienia zintensyfikowanego leczenia podtrzymującego komparatorami – uwzględniono najczęściej spotykane w literaturze modyfikacje podawania kolejnych dawek komparatorów w trakcie leczenia podtrzymującego:

- tofacytynib: dodano możliwość uwzględnienia dobowej dawki na poziomie 2 tabletek 10 mg u części pacjentów;
- infliksymab: dodano możliwość uwzględnienia 4- i 6-tygodniowych odstępów między kolejnymi dawkami leczenia podtrzymującego (zmiana dawki leku była już dostępna w złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym wersji modelu);
- wedolizumab: dodano możliwość uwzględnienia 4- i 6-tygodniowych odstępów między kolejnymi dawkami leczenia podtrzymującego (zmiana dawki leku była już dostępna w złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym wersji modelu);
- ustekinumab: dodano możliwość uwzględnienia 8-tygodniowych odstępów między kolejnymi dawkami leczenia podtrzymującego.

Do analizy wrażliwości dodano dodatkowy scenariusz („DSA 47” dla analizy ekonomicznej i „BIA\_SA 42” w analizie wpływu na budżet) uwzględniający intensyfikację dawkowania komparatorów w przypadku 26,8% podań tych leków (odpowiada 53,6% pacjentom stosującym zintensyfikowany schemat dawkowania przez połowę okresu obserwacji – odsetek określony na podstawie wyników badania Pękala i Filip 2021).

**Na uwagę zasługuje fakt, że uwzględnienie standardowego schematu podawania wszystkich komparatorów przy jednoczesnym uwzględnieniu dodatkowego etapu indukcji odpowiedzi wnioskowaną technologią stanowi niezwykle konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego – zwiększa wypadkowy koszt wnioskowanej technologii przy jednoczesnym utrzymaniu kosztu komparatorów na podstawowym poziomie.**

#### Koszt komparatorów w wariancie z RSS

Zmodyfikowano analizę podstawową – zarówno w wariancie z RSS jak i wariancie bez RSS uwzględniono efektywny koszt komparatorów. W analizie podstawowej nie uwzględniono oficjalnych (tj. określonych na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia) cen komparatorów.

Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, że interpretacja Agencji zakłada tożsamość obydwu sugerowanych cen wnioskowanej technologii (oficjalnej ceny i ceny w obrębie RSS), podczas gdy proponowany RSS zakłada praktyczne uniezależnienie cen efektywnych wnioskowanej technologii od cen oficjalnych. Sugerowany RSS wprowadza osobny, nieprzekraczalny próg wysokości ceny, po której Wnioskodawca może sprzedawać lek. Co ważne, aktualnie RSS takiego samego typu obowiązuje dla wszystkich refundowanych leków z programu B.55.

W analizowanej sytuacji, w której płatnik publiczny pokrywa całościowo koszt leków i wpływ wysokości ceny efektywnej na popyt leku (tj. jego wykorzystanie przez świadczeniodawców zamiast innych, tańszych/droższych komparatorów) jest niewielki lub nie występuje wcale, metodologia oceny wpływu ceny leku przy *ceteris paribus* w interpretacji Agencji nie znajduje zastosowania. Co więcej takie porównanie dotyczyłoby nierealistycznych scenariuszy analiz opierających się na porównaniu dwóch osobnych estymatorów kosztu leku (ceny oficjalnej jednego leku z ceną efektywną innego), co stwarzałoby zagrożenie nierównego traktowania przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych podmiotów uczestniczących w obrocie lekami dla chorych z analizowanej populacji (w tym przypadku: faworyzowanie podmiotów odpowiedzialnych za leki obecnie refundowane).

#### IV. w ramach analizy wpływu na budżet:

*„1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach AWB nie przedstawiono oszacowań wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana: pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów oraz pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia filgotynibem na podstawie ChPL Jyseleca, ale nie spełnialiby kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego.”*

#### **Odpowiedź:**

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Jyseleca® obejmują:

- leczenie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwrumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem;
- leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.

Analizy przedkładane Agencji dotyczyły pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach drugiego wskazania.

Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) stanowią populację docelową dla innego wniosku o refundację produktu leczniczego Jyseleca®. Na podstawie informacji przedstawionych w materiałach do

zlecenia AOTMiT nr 91/2022 i 85/2022 ustalono, że liczebność dorosłych pacjentów z RZS kwalifikujących się do leczenia filgotynibem zgodnie z kryteriami programu B.33. wynosi ogółem:

[REDACTED]

Wśród ww. pacjentów tylko część będzie mogła rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią. Liczebność tej grupy chorych (pierwszorazowych w programie lub zmieniających leczenie w obrębie programu) wyniosła:

[REDACTED]

Nie są dostępne informacje na temat liczby pacjentów z RZS kwalifikujących się do leczenia filgotynibem zgodnie z jego zarejestrowanym wskazaniem w Polsce. Wykorzystując dostępne dane<sup>2</sup> można szacować na podstawie danych dotyczących liczebności populacji pacjentów z programu B.33., że liczebność populacji chorych na RZS, u których filgotynib mógłby być zastosowany zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami wynosi:

[REDACTED]

W przypadku wnioskowanego wskazania oraz zarejestrowanego wskazania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) nie zaobserwowano istotnych różnic i na tej podstawie uznano, że liczebność populacji pacjentów z WZJG, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem będzie taka sama jak liczebność populacji pacjentów zgodna z wnioskiem.

<sup>2</sup> Rozpatrując strukturę aktywności RZS w momencie rozpoznania (42,7% umiarkowana, 56,0% ciężka wg Batko 2019) oraz zakładając, że pacjenci z umiarkowaną postacią choroby mają nie wyższe ryzyko niepowodzenia konwencjonalnego leczenia niż pacjenci z ciężką aktywnością choroby należy uznać, że w danym roku liczba pacjentów mogąca korzystać z filgotynibu zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w Polsce nie jest wyższa od 1,7625- krotnej liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.33.  $([42,7\%+56,0\%]/56,0\% = 1,7625)$

Źródło: Batko B, Stajszyk M, Świerkot J i wsp. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. Arch Med Sci 2019; 15, 1: 134–140

*„2. AWB nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań dotyczących utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy. (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach AWB nie odniesiono się do art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy, poruszono jedynie kwestie związane z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy”*

### **Odpowiedź:**

Uznano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji oraz odzwierciedla aktualne postępowanie Ministra Zdrowia w zakresie kwalifikacji do grup limitowych leków stosowanych w programach lekowych.

Zgodnie z art. 15 ust 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Generalnie, zapisy art. 15 ust 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

Wnioskowana technologia nie ma odpowiedników w wykazie leków refundowanych. W przypadku wnioskowanej technologii i komparatorów występują różnice w:

- nazwie międzynarodowej (vs tofacytynib, wedolizumab, ustekinumab i infliksymab),
- mechanizmie działania (vs wedolizumab, ustekinumab i infliksymab, ale również istnieją różnice względem tofacytynibu gdyż wnioskowana technologia stanowi inhibitor JAK nowej generacji o wyższej selektywności),
- drodze podawania i postaci farmaceutycznej (vs wedolizumab, ustekinumab i infliksymab),
- zakresie wskazań objętych refundacją oraz skuteczności klinicznej (vs tofacytynib, wedolizumab, ustekinumab i infliksymab).

Wskazania refundacyjne opcjonalnych technologii lekowych (infliksymabu, wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu) są szersze niż wnioskowane wskazanie dla filgotynibu. Wszystkie opcjonalne technologie refundowane są również w innych programach terapeutycznych.

Wprawdzie dowody pozwalające potwierdzić przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu (brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami) są ograniczone niemniej jednak należy

zwrócić uwagę na fakt, że analizowane technologie stanowią leczenie innowacyjne, celowane, których wykorzystanie odzwierciedla indywidualne potrzeby chorych na WZJG. Refundacja takich leków w wspólnej grupie limitowej mogłaby znacząco obniżyć dostępność niektórych leków dla tych pacjentów poprzez obniżenie limitu finansowania poniżej ceny, po której sprzedaje producent lub dystrybutor danego leku (przy braku odpłatności świadczeniobiorcy nie miałby kto pokrywać różnicy w cenie i limicie finansowania). Takie postępowanie podważałoby zasadność realizacji programu lekowego z danym lekiem i powodowałoby problemy etyczne i społeczne (brak możliwości zastosowania danego leku z przyczyny finansowej u pacjenta spełniającego kryteria włączenia do leczenia w obrębie programu).

*V. w ramach wskazania źródeł danych:*

*1. W analizach źródła informacji powinny być wskazane w sposób jednoznaczny. W załączonych analizach (Analiza problemu decyzyjnego i AKL) w szeregu miejsc występują techniczne nieprawidłowości w stosowaniu odesłań, skutkujących pojawieniem się komunikatu: Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania (§ 8 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia)*

**Odpowiedz:**

W wymienionych dokumentach wprowadzono zmiany eliminując wymienione techniczne nieprawidłowości dokumentów Analiza Problemu Decyzyjnego oraz Analiza kliniczna.

*2. „Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W AKL wskazano, że: „W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi (...) w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych.”. W przedłożonych analizach nie przedstawiono imion i nazwisk ekspertów, z którym przeprowadzono konsultacje.”*

**Odpowiedź:**

W trakcie przygotowywania Analizy klinicznej konsultowano się jedynie z Zamawiającym. Odpowiedni fragment w rozdz. 2.3. został zmodyfikowany.

*„Wyjaśnienie: W AKL uwzględniono dwa opracowania wtórne będące meta-analizami sieciowymi, zawierające wyniki pośredniego porównania filgotynibu z wybranymi interwencjami alternatywnymi, brak jest możliwości zidentyfikowania oraz zweryfikowania tych niepublikowanych źródeł (nie zostały one przekazane wraz z analizami):*

- The comparison of the effectiveness of filgotinib versus alternative treatments for ulcerative colitis in induction and maintenance of biologic naïve patients. Network Meta-Analysis Results. Version 4.0. 19th February 2021. Health Economics & Outcomes Research (HEOR) Ltd for Galapagos NV and Gilead Sciences Europe Limited;*



- *The comparison of the effectiveness of filgotinib versus alternative treatments for ulcerative colitis in induction and maintenance of biologic experienced patients. Network Meta-Analysis Results. Version 4.0. 19th February 2021. Health Economics & Outcomes Research (HEOR) Ltd for Galapagos NV and Gilead Sciences Europe Limited.*

**Odpowiedź:**

Ww. opracowania zostały wcześniej uwzględnione w bibliografii i zostaną dołączone w formie elektronicznej i przekazane z analizami.

*"Dodatkowo w analizach wskazuje się, iż zostały one wykonane na zlecenie i sfinansowane przez Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o. o. ul. Sienna 82, 00-815 Warszawa, podczas gdy Wnioskodawcą, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, jest Galapagos NV, Belgia, 2800, Mechelen, Generaal De Wittelaan, L11, A3."*

**Odpowiedź:**

Potwierdzamy, że analizy zostały wykonane na zlecenie i sfinansowane przez Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o. o. ul. Sienna 82, 00-815 Warszawa

*Ponadto w propozycji instrumentu podziału ryzyka wskazano, że dotyczy on produktu leczniczego w dawce 100 mg oraz 200 mg, podczas gdy oceniany wniosek refundacyjny dotyczy wyłącznie prezentacji produktu leczniczego Jyseleca w dawce 200 mg. Proszę o wyjaśnienie powyższych kwestii.*

**Odpowiedź:**

Propozycja instrumentu podziału ryzyka zostanie zaktualizowana i przedłożona do AOTMiT po zmianie, z uwzględnieniem wyłącznie prezentacji produktu leczniczego Jyseleca w dawce 200 mg, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym.