



**FILGOTYNIB (JYSELECA®)  
STOSOWANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW  
Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, listopad 2022

**Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.50.2022.TG.3) dla wniosku o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Jyseleca, Filgotinibum, tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.**

### **I. Aktualność przedstawionej dokumentacji:**

1) Informacje zawarte nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2).

#### Uzasadnienie

W ramach wyszukiwania własnego Agencji, odnaleziono badania opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:

- Alves C., Penedones A., Mendes D., i Marques F.B. „Risk of Cardiovascular and Venous Thromboembolic Events Associated with Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis”. *Journal of Clinical Rheumatology* 28, nr 2 (2022): 69–76. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001804>.
- Bakhtiar N., Gray L., Bilgrami S.M., Ottewell L., Wood F., i Bukhari M. „Survival on janus kinase inhibitors versus other advanced therapies in rheumatoid arthritis”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 1324–25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1139>.
- Buch, M, T Takeuchi, V Rajendran, J-E Gottenberg, A Pechonkina, Y Tan, Q Gong, K Van Beneden, i R Caporali. „Clinical outcomes up to week 48 of ongoing filgotinib rheumatoid arthritis long-term extension trial of biologic disease modifying antirheumatic drugs inadequate responders initially on filgotinib or placebo in a phase 3 trial” 61, nr Suppl 1 (2022): i113-i114. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac133.198>.
- Cacciapaglia F., Venerito V., Stano S., Fornaro M., Lopalco G., i Iannone F. „Comparison of Adalimumab to Other Targeted Therapies in Rheumatoid Arthritis: Results from Systematic Literature Review and Meta-Analysis”. *Journal of Personalized Medicine* 12, nr 3 (2022): 353. <https://doi.org/10.3390/jpm12030353>.
- Combe B., Tanaka Y., Buch M.H., Bur Mester G.R., Bar Tok B., Pechonkina A., Han L., i in. „Efficacy and safety of filgotinib in patients with inadequate response to methotrexate, with 4 or <4 poor prognostic factors: a post hoc analysis of the Finch 1 study”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 632. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.5051>.
- Combe B., Tanaka Y., Emery P., Pechonkina A., Kuo A., Gong Q., Van Beneden K., Rajendran V., i Schulze-Koops H. „Clinical outcomes up to week (W) 48 in the ongoing filgotinib (FIL) long-term extension (LTE) trial of rheumatoid arthritis (RA) patients (PTS) with inadequate response (IR) to methotrexate (MTX) initially treated with fil or adalimumab (ADA) during the phase 3 parent study (PS)”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 615–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1641>.
- Gottenberg J.E., Burmester G.R., Van Beneden K., Watson C., Seghers I., Rajendran V., Dagna L., i Buch M.H. „Safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis: analysis of lymphocytes in the long-term extension Finch 4 study”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 512–13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.888>.

- Ishiguro N., Tanaka Y., Matsubara T., Atsumi T., Amano K., Sugiyama E., Yamaoka K., i in. „Integrated Safety Analysis of Filgotinib Treatment for Rheumatoid Arthritis in Patients from Japan Over a Median of 1.5 Years”. *Modern rheumatology*, nr (Ishiguro) Aichi Development Disability Center, Kasugai, Japan (Tanaka) University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Matsubara) Matsubara Mayflower Hospital, Japan (Atsumi) Hokkaido University, Sapporo, Japan (Amano) Saitama Medical (2022). <https://doi.org/10.1093/mr/roac020>.
- Tanaka Y, Matsubara T, Atsumi T, Amano K, Ishiguro N, Sugiyama E, Yamaoka K, i in. „Efficacy and safety of filgotinib in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate: Subpopulation analyses of 24-week data of a global phase 3 study (FINCH 1).” *Mod Rheumatol* 32, nr 2 (2022): 263–72. <https://doi.org/10.1093/mr/roab030>.
- Toth L., Juhasz M.F., Szabo L., Abada A., Kiss F., Hegyi P., Farkas N., Nagy G., i Helyes Z. „Janus Kinase Inhibitors Improve Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,135 Patients”. *International Journal of Molecular Sciences* 23, nr 3 (2022): 1246. <https://doi.org/10.3390/ijms23031246>.
- Winthrop K., Tanaka Y., Takeuchi T., Kivitz A., Genovese M.C., Pechonkina A., Matzkies F., i in. „Integrated safety analysis update for filgotinib (FIL) in patients (PTS) with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) receiving treatment over a median of 2.2 years (Y)”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 354–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1631>.
- Winthrop, KL, Y Tanaka, T Takeuchi, A Kivitz, F Matzkies, MC Genovese, D Jiang, i in. „Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years” 81, nr 2 (2022): 184-192. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221051>.
- Wang Y, Yu L, Ma D, Lu L, Liu B, Liu Z, Ren J, Chu T, i Pan L. „Efficacy and safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): A meta-analysis of randomized controlled trials.” *ARP Rheumatology* 2022; 3: 230-243 [https://www.arprheumatology.com/files/article/1424\\_efficacy\\_and\\_safety\\_of\\_filgoti\\_file.pdf](https://www.arprheumatology.com/files/article/1424_efficacy_and_safety_of_filgoti_file.pdf)

W analizach wnioskodawcy stwierdzono nieaktualność danych:

- kosztowych, w szczególności uwzględnienie cen jednostkowych ocenianych komparatorów na podstawie komunikatu DGL dot. średniego kosztu substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres do grudnia 2021 r. pomimo dostępności nowszych danych (do marca 2022 r.) na dzień złożenia wniosku - <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8208.html>,
- wykorzystanych źródeł prawa – tj. zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. zamiast nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późn. zm.). Odwołanie [36] odnosi się błędnie do obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca za lata 2016-2018 (w analizach uwzględniono próg 166 758 PLN odnoszący się do danych za lata 2017-2019). Stwierdzono również odwołania do nieaktualnego tekstu jednolitego Ustawy o refundacji [30 w AE wnioskodawcy]
- wykorzystano nieaktualne Obwieszczenie 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. pomimo dostępności nowszej listy aktualnej od maja 2022 r.

## **Odpowiedź:**

Odnalezione przez Agencję referencje opublikowane po dacie ostatniego przeszukania medycznych baz danych w ramach analizy klinicznej opisano i przeanalizowano w osobnym dokumencie „FILGOTYNIB (JYSELECA®) STOSOWANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW - uzupełnienie danych klinicznych”, za wyjątkiem publikacji *Winthrop, KL, Y Tanaka, T Takeuchi, A Kivitz, F Matzkies, MC Genovese, D Jiang, i in. „Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years” 81, nr 2 (2022): 184-192.* <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221051>, którą pominięto, ponieważ została ona uwzględniona w pierwotnej wersji analizy klinicznej, pod nr. ref. [39] i która została opisana w ramach rozdziału Dodatkowa ocena bezpieczeństwa, w rozdziale 14.5.2.

Wskazana przez Agencję referencja *Bakhtiar N., Gray L., Bilgrami S.M., Ottewell L., Wood F., i Bukhari M. „Survival on janus kinase inhibitors versus other advanced therapies in rheumatoid arthritis”. Annals of the Rheumatic Diseases 81, nr Supplement 1 (2022): 1324–25.* <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1139> również została opisana w ramach dokumentu Uzupełnienie danych klinicznych, niemniej jednak nie spełniała założonych kryteriów włączenia do analizy, tj. w opisanym w tym abstrakcie badaniu pierwotnym wyniki przedstawiono łącznie dla inhibitorów JAK, bez wyodrębnienia danych dla interwencji wnioskowanej, czyli filgotynibu.

W dokumencie „FILGOTYNIB (JYSELECA®) STOSOWANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW - uzupełnienie danych klinicznych” uwzględniono ponadto dane dla komparatorów z najnowszego obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 listopada 2022 roku.

W analizie ekonomicznej, analizie wpływu na budżet i analizie racjonalizacyjnej zaktualizowano koszty jednostkowe oraz źródła danych:

- uwzględniono nowy komunikat DGL dotyczący średniego kosztu niektórych substancji czynnych (dane za sierpień 2022 roku);
- uwzględniono najnowsze dane dotyczące średniego efektywnego kosztu jednostkowego innych leków stosowanych w programach lekowych (dane z I połowy 2022 roku określone na podstawie dodanych źródeł danych – referencje [92] i [93]);
- zaktualizowano wpisy bibliograficzne dotyczące wyceny produktów rozliczeniowych dla świadczeń zdrowotnych w obrębie programów lekowych (referencja [66] i [70]) – zmiana nie spowodowała zmiany wartości uwzględnionych produktów rozliczeniowych;
- poprawiono literówki we wpisie bibliograficznym dotyczącym średniego PKB na osobę (referencja [36]), zaktualizowano ten wpis i wykorzystano obowiązujący od listopada br. próg opłacalności;

- uwzględniono dane dotyczące cen i limitów finansowania leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 listopada 2022 roku (zaktualizowano wpis bibliograficzny nr [37]).

## II. Analiza kliniczna (AKL)

1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (**§ 4. ust. 2 pkt 1**).

### Uzasadnienie:

Definicja populacji docelowej przeglądu opisana w kryteriach włączenia na s. 43 analizy klinicznej nie jest zgodna z populacją wskazaną w projekcie programu lekowego (PL).

W kryteriach przeglądu nie wskazano (tak jak ma to miejsce w projekcie PL), m. in.: nazw leków immunosupresyjnych czy czasu stosowania tych leków.

Brak m. in. tych informacji wskazuje na szerszą definicję populacji docelowej przeglądu w porównaniu do populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.

Poniżej zamieszczono tabelę zestawiającą fragmenty definicji populacji wg PICO i wg projektu Programu Lekowego. Porównanie tych zapisów wskazuje na poszerzenie definicji populacji z przeglądu w stosunku do definicji określonej przez kryteria kwalifikacji do PL.

PICO (s. 43 w AK)	Projekt Programu Lekowego
„[...] u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej 2-oma DMARD/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs)[...]”	„[...] u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma DMARD/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR oraz u pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS):[...]”

### **Odpowiedź:**

Istotnie, treść definicji populacji wg PICO powinna być analogiczna do przytoczonej przez Agencję (tj. pacjenci z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej [w tym po

niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej] lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR oraz u pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS) [...]).

Pragniemy wyjaśnić, że program lekowy uwzględniający filgotynib jest obszerny, zatem na potrzeby sformułowania kryteriów PICO w analizie klinicznej nie przytaczano szczegółowo wszystkich jego zapisów, a posłużono się skrótem kluczowych informacji odnoszących się do kryteriów kwalifikacji do leczenia filgotynibem, z wyraźnym zaznaczeniem, że kryteria włączenia badań są zgodne z proponowanym programem lekowym.

Ponadto Agencja przytoczyła **jedynie fragment** dotyczący kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego w ramach analizy klinicznej; a pełne kryteria włączenia dotyczące populacji znajdujące się na stronach 43 i 44 pierwotnej wersji analizy klinicznej brzmią:

„**(P) populację pacjentów** (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs) lub
- z niepowodzeniem leczenia<sup>1</sup> inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (tj. lekiem [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33) (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs);

**zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [92].”**

**Zatem kryteria włączenia badań do Analizy klinicznej w zakresie populacji w praktyce były tożsame, a nie szersze względem kryteriów zdefiniowanych w programie lekowym.** Należy ponadto zaznaczyć, że w przeszukaniu własnym Agencja nie zidentyfikowała innych badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia, a które byłyby opublikowane przed datą ostatniego przeglądu baz w Analizie klinicznej, co świadczy o prawidłowym przeprowadzeniu wyszukiwania.

---

<sup>1</sup> tj. u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują pomimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak lub utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie.

2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (**§ 4. ust. 3 pkt 2**).

**Uzasadnienie:**

W ramach wyszukiwania własnego Agencji, odnaleziono badanie opublikowane przed datą złożenia wniosku w postaci pełnego tekstu: Takeuchi T, Matsubara T, Atsumi T, Amano K, Ishiguro N, Sugiyama E, Yamaoka K, i in. „Efficacy and safety of filgotinib in Japanese patients with refractory rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of a global phase 3 study (FINCH 2).” *Mod Rheumatol* 32, nr 1 (2022): 59–67. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859675>. Jest to pełny tekst publikacji uwzględnionej w analizie klinicznej w postaci manuskryptu.

**Odpowiedź:**

Do analiz dla filgotynibu dołączono finalną wersję pełnego tekstu publikacji Takeuchi i wsp. 2022, w przypadku którego w momencie opracowywania pierwotnej wersji analizy klinicznej, dostępny był manuskrypt. W związku z tym, że obie wersje publikacji są tożsame, odstąpiono od ponownego opisu tej referencji, który w skrótovej formie znajduje się w pierwotnej wersji analizy klinicznej na str. 105 w rozdziale 5.1.2.1. Jako, że w rozpatrywanej referencji przedstawiono analizę wyników badania FINCH 2 jedynie w subpopulacji pacjentów z Japonii, którzy stanowili zaledwie 40 z 449 chorych uczestniczących w badaniu, odstąpiono od szczegółowego omówienia uzyskanych w niej wyników, podając jedynie ogólne wnioski - subpopulacja ta nie zawiera się w analizowanym problemie decyzyjnym.

3) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (**§ 4. ust. 3 pkt 4**).

**Uzasadnienie:**

Aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie [https://www.prisma-statement.org//documents/PRISMA\\_2020\\_flow\\_diagram\\_new\\_SRs\\_v1.docx](https://www.prisma-statement.org//documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx), natomiast w analizie klinicznej wykorzystano poprzedni wzór diagramu.

**Odpowiedź:**

Istotnie, w analizie klinicznej uwzględniono wersję diagramu PRISMA sprzed 2020 roku, niemniej jednak przytoczony przez Agencję paragraf § 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanego dalej Rozporządzeniem), nie zawiera informacji co do wymaganej wersji diagramu PRISMA (fragment poniżej).



Treść § 4. ust. 3 pkt 4 z Rozporządzenia dotyczącego diagramu selekcji badań:

„4) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu”

**Rozporządzenie o którym mowa, nie precyzuje wyglądu diagramu procesu selekcji badań** - diagram PRISMA przedstawiony w rozdziale 14.1.3 AKL zawiera liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyny wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (szczegółowe referencje do badań wykluczonych na etapie pełnych tekstów znajdują się ponadto w rozdziale 14.2).

Należy również zaznaczyć, że wytyczne HTA z 2016 roku ([https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf)) **referują do diagramów z PRISMA z 2009 roku, a nie do wspomnianej przez Agencję wersji z 2020 roku.**

Fragment zaleceń z wytycznych HTA z 2016 roku odnoszący się do diagramu PRISMA: „Analiza powinna przejrzeć informować o liczbie dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji należy przedstawić w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA. Powinno się także przedstawić przyczyny wykluczenia badań na poszczególnych etapach selekcji oraz szczegółowe przyczyny wykluczenia – w przypadku publikacji ocenianych na podstawie pełnego tekstu”. W przypadku zaleceń PRISMA wytyczne HTA z 2016 roku referują do dwóch publikacji z 2009 roku: Liberati i wsp. 2009 oraz Moger i wsp. 2009.

Zatem w świetle powyższych informacji, **stwierdzenie o niespełnieniu § 4. ust. 3 pkt 4 jest niezasadne.**

Niemniej jednak, z uwagi na komentarz Agencji, w osobnym dokumencie „FILGOTYNIB (JYSELECA®) STOSOWANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW - uzupełnienie danych klinicznych” przedstawiono proces selekcji badań zgodnie z diagramem PRISMA z 2020 roku (dodatkowo uwzględniono referencje odnalezione przez Agencję, a opublikowane po dacie ostatniego przeszukania baz w ramach przeglądu systematycznego w analizie klinicznej).

### **III. Analiza ekonomiczna (AE)**

1) Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (**§ 5 ust. 8 oraz ust. 12**)

#### Uzasadnienie

W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia pozwalającego na odnalezienie nowych zestawów wag użyteczności. Przedstawiona strategia



pozwała wyłącznie na odnalezienie publikacji zawierających dane łącznie dla skal HAQ, DAS 28 i EQ-5D (zasadne w przypadku mapowania takich funkcji) natomiast nie pozwala na odnalezienie pojedynczych doniesień (uniemożliwia to kwerenda #5). Przeprowadzone *ad hoc* wyszukiwanie z zastąpieniem operatora Booleana „AND” wyrażeniem „OR” oraz skojarzenie z ocenianym wskazaniem (RZS), utrzymując ograniczenie do lat 2020-2023, pozwala na odnalezienie ok. 1 600 rekordów (na dzień 30.06.2022 r.). Poniżej przedstawiono przykładowe publikacje:

- Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Feklistov AY, Demin NV, Sorokina AO, Nikitinskaya OA. Phenotypes of body composition, physical performance and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):654-660. doi: [10.26442/00403660.2022.05.201494](https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201494) (w języku rosyjskim);
- Direskeneli H, Karadag O, Ates A, Tufan A, Inanc N, Koca SS, et al. Quality of life, disease activity and preferences for administration routes in rheumatoid arthritis: A multicentre, prospective, observational study. *Rheumatology Advances in Practice*. 2022;6(3).
- Boyadzhieva V, Tachkov K, Stoilov N, Mitov K, Stoilov R, Petrova G. Quality of life and disease activity of patients with rheumatoid arthritis on tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug therapies. *Rheumatology International*. 2022;42(10):1775–83.
- Bergman M, Tundia N, Martin N, Suboticki JL, Patel J, Goldschmidt D, et al. Patient-reported outcomes of upadacitinib versus abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 12- and 24-week results of a phase 3 trial. *Arthritis Research & Therapy*. 2022;24(1).
- Haraoui B, Khraishi M, Choquette D, Lisnevskaja L, Teo M, Kinch C, et al. Effectiveness and safety of tofacitinib in Canadian patients with rheumatoid arthritis: Primary results from a prospective observational study. *Arthritis Care & Research*. 2022;:1–12. doi: [10.1002/acr.24966](https://doi.org/10.1002/acr.24966)

### **Odpowiedź:**

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby zaakceptowanych przez AOTMiT analiz dla upadacytynibu (por. materiały do zlecenia AOTMiT nr 102/2020; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materiały-2020/6730-102-2020-zlc>). Zakres aktualizacji obejmował wykorzystanie takich samych kwerend jak w przeglądzie oryginalnym.

Zawężenie zakresu przeglądu wyłącznie do źródeł uwzględniających informacje na temat skal specyficznych dla analizowanej choroby (HAQ lub DAS 28) oraz danych dotyczących wag użyteczności, w tym również indeksów EQ-5D, wynikał z następujących aspektów:

- stany kliniczne w modelu zdefiniowano w oparciu o wartości HAQ lub DAS 28 co zgodne jest z zapisami programu lekowego B.33. oraz proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii;
- przegląd systematyczny na którym opiera się analiza ekonomiczna został uprzednio zaakceptowany przez AOTMiT przy ocenie innego inhibitora JAK w analizowanym wskazaniu (por. materiały do zlecenia AOTMiT nr 102/2020), co w opinii wnioskodawcy świadczyło o jego poprawności.

Przedstawione przez Agencję dodatkowe wpisy bibliograficzne w gruncie rzeczy nie stanowią dodatkowych, istotnych źródeł informacji, gdyż nie pozwalają określić wszystkich wag użyteczności niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania modelu.

Mając powyższe na uwadze, odstąpiono od przeprowadzenia przeglądu systematycznego wag użyteczności w szerszym zakresie niż miało to miejsce w materiałach wnioskodawcy oraz materiałach do zlecenia AOTMiT nr 102/2020.

#### **IV. Analiza wpływu na budżet (BIA)**

1) BIA zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (**§ 6. ust. 1 pkt 1 lt. a**).

##### Uzasadnienie:

Przedstawione oszacowanie nie uwzględnia populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), w której wnioskowany lek jest wskazany do stosowania i dla której posiada rejestrację.

##### Odpowiedź:

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Jyseleca® obejmują:

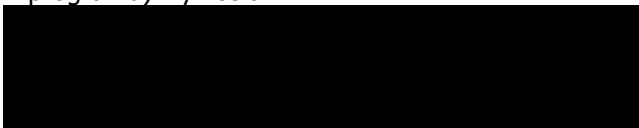
- leczenie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy 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 pierwszego 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:



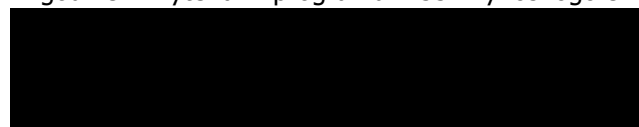
Wśród ww. pacjentów tylko część będzie mogła rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią. Liczebność tej grupy chorych (pierwszorazowych w programie lub zmieniających leczenie w obrębie programu) wyniosła:



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:



W przypadku zarejestrowanego wskazania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) nie zaobserwowano istotnych różnic z obecnie refundowanymi wskazaniami w których dostępne jest leczenie biologiczne i farmakoterapie z wykorzystaniem inhibitorów JAK. 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 mających w chwili obecnej dostęp do leczenia w obrębie programu B.55. Przeprowadzając modelowanie liczebności populacji docelowej w obrębie analiz dla wniosku o objęcie refundacją filgotynibu w leczeniu WZJG ustalono, że liczebność dorosłych pacjentów z WZJG kwalifikujących się do leczenia filgotynibem zgodnie z kryteriami programu B.55. wynosi ogółem:



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:



<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, Stajszczyk 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

## **V. Wskazanie źródeł danych**

1) Analiza nie zawiera informacji umożliwiających jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (**§ 8 pkt 1**).

### Uzasadnienie:

W BIA nie odnaleziono zastosowania referencji [31], [32], [36], [38], [39], [42]-[47], [49]-[54], [62], [65], [66], [69]-[75], [77], [78], [80]-[83]. Stwierdzono potencjalnie błędne odwołanie [84] na stronie 10 BIA.

W AR istnieje odwołanie [137] nie mające odpowiednika w bibliografii. Nie odnaleziono zastosowania referencji [1], [2], [4]-[29], [31]-[36], [38]-[41], [43]-[81], [83], [85], [86]. Na str. 18 oraz 22 AR odwołano się do źródła „AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014”, którego nie uwzględniono w bibliografii analizy.

### **Odpowiedź:**

Odnosnie braku zasadności części bibliografii: w analizie ekonomicznej, analizie wpływu na budżet i analizie racjonalizacyjnej nie pominięto żadnego źródła danych. Obecność dodatkowych referencji bibliograficznych wynika wyłącznie z faktu, iż stworzono jedną listę bibliograficzną do wszystkich części ekonomicznych HTA. Wszystkie raporty ekonomiczne zawierają taką samą listę pozycji bibliograficznych, mając na uwadze, iż znaczna część źródeł danych pokrywa się w tych raportach i wspólna lista powinna ułatwić weryfikację i identyfikację źródeł danych zarówno wnioskodawcy jak i analitykom Agencji. Powyższe wynika również z faktu, iż analitykom Agencji przedłożono model zawierający łącznie analizę ekonomiczną, analizę wpływu na budżet i analizę racjonalizacyjną. Właśnie do modelu uwzględniającego wszystkie te analizy została utworzona lista bibliograficzna, wykorzystywana w raportach do poszczególnych analiz.

Odnosnie pozycji [84] na stronie 10. Analizy wpływu na budżet należy stwierdzić, że została ona poprawnie wykorzystana i odnosi się do informacji przedstawionych w raporcie z analizy ekonomicznej. W raporcie z analizy ekonomicznej (rozdział 3.5.5. tej analizy) przedstawiono obliczenia wskazujące na wysokie rozbieżności opcjonalnych metod kalkulacji ryzyka zdarzeń niepożądanych w grupie tofacytynibu na podstawie dostępnych porównawczych danych pośrednich. Szczegółowe informacje znajdują się w arkuszu „Dane” modelu pod nagłówkiem „Zdarzenia niepożądane”.

W analizie racjonalizacyjnej, nieprawidłowo zastosowane odniesienie bibliograficzne [137] zastąpiono pozycją [86].

Opinia Prezesa AOTMiT nr AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 znajduje się w ogólnie dostępnych zasobach internetowych Agencji. Można ją uzyskać pod linkiem:

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/118/OPR/Opinia\\_Prezesa\\_118\\_2014\\_imatyni\\_b.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/118/OPR/Opinia_Prezesa_118_2014_imatyni_b.pdf)

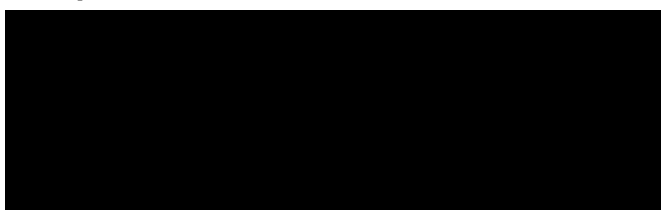
Z uwagi na wykazaną potrzebę Agencji w identyfikacji ww. źródła danych, dodano do bibliografii części ekonomicznych pozycję [94] z tymże źródłem.

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

**Uzasadnienie:**

Plik z ankietą eksperta pod nazwą „Filgotynib RZS ankieta BB 22.02.2022” nie zawiera wewnątrz dokumentu imienia i nazwiska autora.

**Odpowiedź:**



**Dodatkowo proszę również o:**

1) Uwzględnienie w analizie klinicznej wyników opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

a) Combe B.G., Tanaka Y., Buch M.H., Nash P., Burmester G.R., Kivitz A.J., Bartok B., i in. „Efficacy and Safety of Filgotinib in Patients with High Risk of Poor Prognosis Who Showed Inadequate Response to MTX: A Post Hoc Analysis of the FINCH 1 Study”. *Rheumatology and Therapy*, nr (Combe) Montpellier University, Montpellier, France (Tanaka) The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Buch) NIHR Manchester Biomedical Research Centre, University of Manchester, Manch (2022). <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00498-x>.

b) Tanaka Y., Matsubara T., Atsumi T., Amano K., Ishiguro N., Sugiyama E., Yamaoka K., i in. „Safety and Efficacy of Filgotinib for Japanese Patients with RA and Inadequate Response to MTX: FINCH 1 52-Week Results and FINCH 4 48-Week Results”. *Modern rheumatology*, nr (Tanaka) First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Matsubara) Department of Orthopedics, Matsubara Mayflower Hospital, Hyogo, Japan (Atsumi) Department of Rheumatology, (2022). <https://doi.org/10.1093/mr/roac084>.

**Odpowiedź:**

Odnaleziona przez Agencję referencje opublikowane po dacie ostatniego przeszukania medycznych baz danych w ramach analizy klinicznej, opisano i przeanalizowano w osobnym dokumencie „FILGOTYNIB (JYSELECA®) STOSOWANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW - uzupełnienie danych klinicznych”.

2) Odniesienie się do zasadności i uwzględnienie w analizie ekonomicznej referencji w ramach walidacji konwergencji/ walidacji zewnętrznej:

a) Kuwana M, Tamura N, Yasuda S, Fujio K, Shoji A, Yamaguchi H, et al. Cost-effectiveness analyses of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic diseases in patients with rheumatoid arthritis: Three approaches with a cohort simulation and real-world data. *Modern Rheumatology*. 2022; <https://doi.org/10.1093/mr/roac038>

**Odpowiedź:**

Wskazane badanie oceniono pod kątem włączenia do procedury walidacji konwergencji wyników analizy ekonomicznej (pozycja bibliograficzna nr [95]). Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż wskazana referencja nie uwzględnia stosowania filgotynibu i nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

3) Uwzględnienie w ramach analizy ekonomicznej najnowszych danych kosztowych dla komparatorów ocenianej technologii, tj.:

a) Dla adalimumabu, infliksymabu, rytuksymabu oraz etanerceptu - Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8279.html>

**Odpowiedź:**

W analizie ekonomicznej, analizie wpływu na budżet i analizie racjonalizacyjnej zaktualizowano koszty jednostkowe tych leków, tj.: uwzględniono nowy komunikat DGL dotyczący średniego kosztu niektórych substancji czynnych (dane za sierpień 2022 roku).

b) w przypadku pozostałych substancji stosowanych w ramach programu lekowego B.33 - na podstawie danych zbliżonych do przedstawionych w pierwotnej wersji AE, w przypadku braku takiej możliwości – do najrzetelniejszych dostępnych danych.

**Odpowiedź:**

W analizie ekonomicznej, analizie wpływu na budżet i analizie racjonalizacyjnej zaktualizowano koszty jednostkowe leków, tj.: uwzględniono najnowsze dane dotyczące średniego efektywnego kosztu jednostkowego innych leków stosowanych w programach lekowych (dane z I połowy 2022 roku określone na podstawie dodanych źródeł danych – referencje [92] i [93] oraz w przypadku upadacytynibu – dane z przetargu zakończonego pod koniec września 2022 roku).

4) Uwzględnienie w analizie ekonomicznej nowego progu opłacalności (zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 28.10.2022 r. – 175 926 PLN)

**Odpowiedź:**

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana z uwzględnieniem nowego progu opłacalności na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

5) Uwzględnienie w analizie problemu decyzyjnego rekomendacji szwedzkiej agencji TLV opublikowanej na stronie: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-03-26-jyseleca-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

**Odpowiedź:**

Odnalezioną przez Agencję rekomendację opisano i przeanalizowano w osobnym dokumencie „FILGOTYNIB (JYSELECA®) STOSOWANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW - uzupełnienie danych klinicznych”.