

**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.4231.50.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Jyseleca (filgotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”

*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](mailto: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](mailto: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:**

Krzysztof Stepka

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Jyseleca (filgotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”

<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.)

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

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

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi 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.

.....  
.....

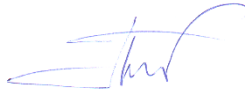
<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

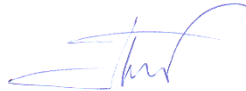
15.12.2022 Krzysztof Stepka



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**

15.12.2022 Krzysztof Stepka



## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																										
<p>Rozdz. 3.1.2.2. str. 12 oraz rozdz. 8 str. 85</p>	<p><u>Dotyczy spostrzeżenia Agencji, że wnioskowane wskazanie dla filgotynibu jest szersze niż wskazanie rejestracyjne, ponieważ populacja obejmuje pacjentów dorosłych i pediatrycznych, podczas gdy w analizach wnioskodawcy jako populację przyjęto dorosłych pacjentów z RZS.</u></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Wnioskowane wskazanie w praktyce jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu Jyseleca® pod względem wieku pacjentów i nie obejmuje populacji pediatrycznej, ponieważ reumatoidalne zapalenie stawów (ICD-10: M05 i M06) jest diagnozowane u dorosłych osób (objawy choroby zazwyczaj ujawniają się między 30. a 50. rokiem życia; w Polsce średnio w wieku 56 lat). Wśród pacjentów leczonych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.33, w części dotyczącej reumatoidalnego zapalenia stawów, osoby &lt;18 roku życia stanowią znikomy odsetek chorych [1].</p> <p><b>Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 w latach 2015 – 2019 oraz liczebność pacjentów w programie lekowym B.33 [2].</b></p> <table border="1" data-bbox="368 976 1394 1283"> <thead> <tr> <th colspan="2">Liczba pacjentów</th> <th>2015</th> <th>2016</th> <th>2017</th> <th>2018</th> <th>2019</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33 z rozpoznaniem wg ICD-10: M05* lub M06**</td> <td>Ogółem</td> <td>3 342</td> <td>3 918</td> <td>4 316</td> <td>5 008</td> <td>5 976</td> </tr> <tr> <td>≥18 roku życia</td> <td>3 341</td> <td>3 915</td> <td>4 316</td> <td>5 007</td> <td>5 971</td> </tr> <tr> <td>&lt;18 roku życia</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wraz kodami rozszerzającymi: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8 oraz M05.9; ** Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Inne reumatoidalne zapalenia stawów wraz kodami rozszerzającymi: M06.0, M06.1 M06.2, M06.3, M06.4, M06.8 oraz M06.9.</p> <p>U pacjentów pediatrycznych jednostką chorobową o podobnym przebiegu jest młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ICD-10: M.09; zwane dawniej młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów), dla którego leki są refundowane w osobnej części programu lekowego B.33 i które nie stanowi wnioskowanego wskazania dla filgotynibu.</p> <p>Źródło: [1] APD dl produktu Jyseleca opracowane przez Centrum HTA Sp. Z.o.o. [2] <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/102/AWA/102_AWA_OT.4331.20.2020_Rinvoq_BI P.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/102/AWA/102_AWA_OT.4331.20.2020_Rinvoq_BI P.pdf</a></p>	Liczba pacjentów		2015	2016	2017	2018	2019	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33 z rozpoznaniem wg ICD-10: M05* lub M06**	Ogółem	3 342	3 918	4 316	5 008	5 976	≥18 roku życia	3 341	3 915	4 316	5 007	5 971	<18 roku życia	1	3	0	1	5
Liczba pacjentów		2015	2016	2017	2018	2019																					
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33 z rozpoznaniem wg ICD-10: M05* lub M06**	Ogółem	3 342	3 918	4 316	5 008	5 976																					
	≥18 roku życia	3 341	3 915	4 316	5 007	5 971																					
	<18 roku życia	1	3	0	1	5																					
<p>Tabela 68. (1. wiersz na str. 73); rozdz. 5.3.1. (1. punkt na str. 73)</p>	<p><u>Dotyczy niepewności Agencji w zakresie poprzedzenia analizy ekonomicznej przeglądem systematycznym</u></p> <p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. Przy braku identyfikacji badań dotyczących niektórych subpopulacji pacjentów (np. brak badań dotyczących stosowania niektórych leków biologicznych po niepowodzeniu innych leków biologicznych) niezbędne było przyjęcie pewnych założeń w zakresie skuteczności interwencji nieposiadających dowodów</p>																										

	<p>naukowych potwierdzających ich efekt. Ograniczenie to nie dotyczyło wnioskowanej technologii, a wyłącznie refundowanych komparatorów. Założenie, że te refundowane komparatory są skuteczne przy braku dowodów naukowych bezpośrednio potwierdzających ten aspekt odzwierciedlało konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.</p>
<p>Tabela 68. (5. wiersz na str. 73); rozd. 5.3.1. (2. punkt na str. 73), rozd. 5.3.2. (punkt 1. ograniczeń Agencji, na str. 74)</p>	<p><u><i>Dotyczy niepewności Agencji w zakresie przeglądu systematycznego wag użyteczności</i></u></p> <p>Wskazane przez Agencję badanie Jørgensen 2017 stanowi wyłącznie potwierdzenie, że stosowanie analizowanych leków wpływa na poprawę jakości życia pacjentów. Nie prezentuje wag użyteczności, które mogą być wykorzystane w modelu analizy ekonomicznej (tj. z uwzględnieniem podziału na modelowane stany kliniczne). Porównanie pomiędzy interwencjami jest obciążone znaczną niepewnością w zakresie błędów systematycznych (badanie nie przeprowadzono z randomizacją), więc nie stanowi dowodu potwierdzającego wyższą jakość życia po zastosowaniu wybranych interwencji. Inne źródła zidentyfikowane przez Agencję również nie dostarczały niezbędnego zestawu danych do parametryzacji modelu (ogólne wagi użyteczności bez podziału na analizowane stany kliniczne lub wagi użyteczności dotyczące chorych tylko w jednym stanie klinicznym wśród uwzględnionych w analizie).</p> <p>Uwzględnienie poprzednio opublikowanego przeglądu systematycznego podyktowane było bardzo zbliżonym problemem decyzyjnym w obydwu przypadkach. Również w analizie Wnioskodawcy przyjęto definicje stanów klinicznych na podstawie HAQ i DAS 28.</p> <p>Ponadto Agencja odwołuje się do aspektu związanego z wpływem drogi podawania leku na ogólną satysfakcję z leczenia i stopień obciążenia pacjenta. Aspekt ten wyrażony w skalach użyteczności określany jest jako „<i>proces utility</i>” i nie dotyczy zależnej od stanu zdrowia jakości życia chorego.</p> <p>Nie istnieje konsensus odnośnie uwzględnienia lub pominięcia tego aspektu w analizach ekonomicznych. Niemniej jednak coraz więcej badań wskazuje na potencjalny wpływ drogi podawania i częstotliwości podawania leków na wyniki skal użyteczności. Takie dane są dostępne są również dla Polski – w badaniu Holko 2018 (DOI: 10.1097/MEG.0000000000001031) wykazano, że respondenci z nieswoistymi zapaleniami jelit wskazywali wyższą użyteczność mierzoną metodą TTO dla leków doustnych niż dla leków podawanych dożylnie lub domięśniowo.</p> <p>Aspekt ten tylko poprawiałby wyniki zdrowotne dla inhibitorów JAK, które są stosowane doustnie. Prawdopodobnie uwzględnienie <i>proces utility</i> w analizie nieznacznie zwiększałoby obserwowane korzyści kliniczne leków doustnych względem pozostałych leków. Niemniej jednak ze względu na brak danych dotyczących analizowanej populacji chorych, która niezależnie od przyjmowanego leku w programie B.33. stosuje również inne leki podawane drogą pozajelitową, wysokość tej zmiany wagi użyteczności jest trudna do określenia.</p> <p>Agencja jako potwierdzenie obecności wpływu drogi podawania na efekty powołuje się na analizy dla wedolizumabu stosowanego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (zlecenie AOTMiT nr 150/2021). Niemniej jednak, w analizie weryfikacyjnej dla tego leku wskazano, że analiza podstawowa przyjmuje taką samą wagę użyteczności dla pacjentów leczonych obydwojma postaciami leku wedolizumabu – pomimo odrębnej drogi podawania wedolizumabu i istotnego wpływu tego aspektu na wyniki użyteczności, różnice te zostały uwzględnione wyłącznie w analizie wrażliwości.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1. (3. i 4. punkt na str. 73)</p>	<p><u><i>Dotyczy skuteczności i udziału leków w kolejnych liniach leczenia</i></u></p> <p>Ze względu na obecność wielu interwencji które mogą być zastosowane w kolejnych liniach leczenia po porównywanych interwencjach (w programie B.33. jest obecnie dostępnych 11 substancji czynnych) w modelowaniu zastosowano uproszczone podejście do oceny efektu i kosztu kolejnych linii leczenia. Stan uwzględniający kolejne linie leczenia modelowano w oparciu o średni, ważony aktualnym rynkiem efekt i koszt poszczególnych substancji czynnych. Przyjęcie różnicy w efektach i kosztach kolejnych</p>

	<p>linii leczenia pomiędzy porównywanymi technologiami sprawiłoby, że rozważany problem decyzyjny jakim jest decyzja o opłacalności wnioskowanej technologii zostałby rozbudowany do decyzji o najkorzystniejszą sekwencję leków w programie B.33. Tego typu problemy decyzyjne (zasadne z punktu widzenia naukowego) rozmywałyby możliwość oceny opłacalności wnioskowanej technologii względem refundowanych komparatorów. Co więcej, mnogość możliwych zestawów leków zastosowana po zaprzestaniu stosowania porównywanych interwencji sprawia, że różnice w efektach i kosztach kolejnych linii leczenia pomiędzy porównywanymi technologiami nie będą obserwowane w praktyce klinicznej.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1. (1. punkt na str. 74)</p>	<p><u>Dotyczy pominięcia zdarzeń niepożądanych w analizie</u></p> <p>Zastosowano podejście do oceny ryzyka zdarzeń nieporządných uprzednio zaaprobowane przez Agencję przy ocenie pozostałych inhibitorów JAK (tofacetynybu i upadacytynybu). Generalnie, ze względu na brak istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa wykazanym na etapie Analizy klinicznej jako dodatkowy argument przedstawiono oszacowania ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych na podstawie wyników porównań przedstawionych w Analizie klinicznej (wykorzystano średnie wartości OR dla porównania wnioskowanej technologii z poszczególnymi komparatorami). Porównanie to wykazało, że stosowanie wnioskowanej technologii może wiązać się z numerycznie znacznym obniżeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych względem np. tofacetynybu. Niemniej jednak zwrócono uwagę, że wniosek ten oparto na wynikach porównań pośrednich, w których heterogenność ryzyka zdarzeń niepożądanych w grupie wspólnego komparatora (placebo) mogła wpłynąć na obserwowane wyniki. Z tego powodu jako kontrargument przedstawiono wyniki naiwnego porównania ryzyka zdarzeń w grupie wnioskowanej technologii i wybranego refundowanego komparatora.</p> <p>Na uwagę zasługuje, że w analizach ekonomicznych często wykorzystuje się ryzyko zdarzeń niepożądanych określone osobno dla porównywanych interwencji (w tym zakresie często przeprowadza się więc naiwne zestawienie). Przedstawione w analizie wnioskowanie opisywało sytuację w której w zależności od wyboru metody oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych (naiwne porównanie vs porównanie pośrednie) uzyskane zostałyby różne wnioski odnośnie tego która interwencja cechuje się wyższym ryzykiem danego zdarzenia.</p> <p>Tym samym, podobnie jak w przypadku pozostałych analiz dla inhibitorów JAK, w opracowaniu pominięto zdarzenia niepożądane.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1. (2. punkt na str. 74)</p>	<p><u>Dotyczy przyjęcia arbitralnego błędu standardowego dla niektórych parametrów</u></p> <p>W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA), w przypadku parametrów dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności, arbitralnie przyjęto zakres niepewności opisany błędem standardowym na poziomie 30%. Niemniej jednak, podejście to zostało wdrożone wyłącznie w przypadku 4 parametrów ze wszystkich 132 parametrów analizy ekonomicznej (4 ze 59 parametrów z rozkładem w PSA). Uwzględnienie aż 30% błędu wiązało się z przyjęciem szerokiego zakresu zmienności tych parametrów na poziomie około <math>\pm 50\%</math> wartości podstawowej. Dodatkowo dla niektórych z tych parametrów w deterministycznej analizie wrażliwości testowano szerszy zakres zmienności (np. od 0% do 100%). Takie podejście uznano za konserwatywne (tj. związane z przyjęciem szerokiego zakresu zmienności) przy braku innych danych w tym zakresie.</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

<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>

<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.)

--	--

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