



Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18 A
02-092 Warszawa
Tel. +48 22 440 33 00
Fax +48 22 440 35 00
www.lilly.pl

Warszawa, 7 września 2021 r.

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
Roman Topór-Mądry
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Szanowny Panie Prezesie,

W ślad za niniejszym pismem przesyłam odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz, Ixekizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod GTIN: 05909991282950 stosowanego w ramach programu lekowego B.36. „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” względem wymagań określonych w aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Z poważaniem,

Piotr Nowakowski vel Nestorowicz
Market Access Lead
Eli Lilly Polska sp. z o.o.



Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18 A
02-092 Warszawa
Tel. +48 22 440 33 00
Fax +48 22 440 35 00
www.lilly.pl

Odpowiedzi na Pismo OT.4231.37.2021.AKI.2

I. W ramach wszystkich analiz:

W przedłożonych analizach wskazano, że komparatorem dla wnioskowanej technologii jest sekukinumab (SEK). Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z odnalezionymi przez wnioskodawcę wytycznymi klinicznymi w analizowanej populacji można zastosować również inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymab). W związku z faktem, iż leki te są obecnie refundowane w ramach programu lekowego B.36 i stosowane w populacji docelowej powinny zostać uwzględnione w analizie. Tym samym przedstawienie w analizie klinicznej jedynie porównania z SEK należy uznać za niewystarczające.

Odpowiedź: W ramach *Analizy Problemu Decyzyjnego* przedstawiono uzasadnienie wyboru komparatorów. Obecnie w ramach Programu lekowego B.36 refundacją objęte są adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab. Jak wskazuje Polskie Towarzystwo Reumatologiczne w zapalnych chorobach reumatycznych, do których należy ZZSK, ze względu na złożony patomechanizm, heterogeny obraz kliniczny, współchorobowość oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie, istnieje potrzeba dostosowanej, skrojonej na miarę pacjenta terapii. Mając to na uwadze, lekarz podejmując decyzję terapeutyczną wybierze lek o mechanizmie działania optymalnym do potrzeb chorego. Obecnie w programie B.36 podczas włączenia leku, lekarz podejmując decyzję o zastosowaniu u chorego inhibitora TNF-alfa może wybierać spośród 5 substancji, a tylko jednym inhibitorem IL-17. **Wyłącznie sekukinumab jest inhibitorem interleukiny IL-17A, a więc reprezentuje lek o podobnym mechanizmie działania jak iksekizumab i jest pozycjonowany w wytycznych klinicznych razem z iksekizumabem. Obecna sytuacja refundacyjna prowadzi do ograniczenia dostępnych opcji leczenia wyłącznie do jednego leku z grupy iIL-17 i uniemożliwia zmianę na inny preparat, a przez to stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych z ZZSK. Oznacza to, że iksekizumab będzie konkurował o populację**

Organ rejestrowy: Sąd rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego
Numer KRS: 0000034645, **Kapitał Zakładowy:** 10 023 734 PLN, **NIP** 526-10-594, **Regon** 010741154



Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18 A
02-092 Warszawa
Tel. +48 22 440 33 00
Fax +48 22 440 35 00
www.lilly.pl

chorych obecnie kwalifikowanych do leczenia sekukinumabem, ponieważ jest lekiem o analogicznym mechanizmie działania oraz jest identycznie pozycjonowany w wytycznych klinicznych. Również w przypadku zmiany terapii u chorych skutecznie leczonych sekukinumabem, u których wystąpiły działania niepożądane, uzasadnione wydaje się wnioskowanie, że w sytuacji objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz[®], u chorych tych zastosowany zostanie drugi dostępny inhibitor interleukiny 17.

Dostęp do kolejnego inhibitora IL-17 jest szczególnie ważny biorąc pod uwagę, że nie dla wszystkich chorych optymalną terapią są inhibitory TNF-alfa. Jak wskazano w APD wyniki wielu badań wskazują, że u chorych na ZZSK odpowiedź na leczenie jest zależna od wyjściowego poziomu CRP. Prawdopodobieństwo odpowiedzi jest największe w populacji z podwyższonym poziomem CRP. Z kolei w populacji chorych z niskim poziomem białka C-reaktywnego odpowiedź na leki z grupy inhibitorów TNF-alfa jest ograniczona. Tymczasem w przypadku inhibitorów IL-17 do których należą SEK i IKS skuteczność nie jest uzależniona od wyjściowego poziomu CRP. Dane literaturowe wskazują, że IKS wykazuje istotnie większą skuteczność w odniesieniu do odpowiedzi ASAS40 w porównaniu z grupą kontrolną zarówno u chorych z niskim, jak i wysokim CRP, w chwili rozpoczęcia badania. Podobne wnioski wynikają w przypadku analizy danych dla SEK. Zasadne **wydaje się zatem wnioskowanie, że w przypadku chorych z niskim poziomem CRP lekarz zdecyduje o zastosowaniu inhibitorów IL-17.** W przypadku chorych z niskim poziomem CRP, którzy nie odpowiedzą na leczenie sekukinumabem lub wystąpią działania niepożądane iTNF-alfa nadal nie będą stanowiły optymalnej opcji terapeutycznej.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje uznano iż komparatorem dla IKS w rozpatrywanej populacji docelowej powinien być sekukinumab.

II. w ramach Analizy Klinicznej (AKL):

- 1. Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Nie przedstawiono szczegółowej oceny jakości wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Ocena jakości badań*

Organ rejestrowy: Sąd rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego
Numer KRS: 0000034645, **Kapitał Zakładowy:** 10 023 734 PLN, **NIP** 526-10-594, **Regon** 010741154



Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18 A
02-092 Warszawa
Tel. +48 22 440 33 00
Fax +48 22 440 35 00
www.lilly.pl

MEASURE 2 i MEASURE 4 przedstawiona została w sposób skrócony bez szczegółowych uzasadnień.

Odpowiedź: W ramach *Analizy Klinicznej* szczegółową ocenę jakości przedstawiono dla badań odnalezionych dla wnioskowanej interwencji. W przypadku badań dla komparatorów przedstawiono ocenę skróconą w formie tabelarycznej. Zgodnie z prośbą dodatkowo zamieszczono w AKL ocenę rozszerzoną także dla badań dla komparatora.

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w badaniach MEASURE 2 i MEASURE 4, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z sekukinumabem (SEK) nie przedstawił wyników w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego uzyskanej poprawy w skali ASDAS. Jednocześnie nie zostały wskazane przyczyny odstąpienia od dokonania porównania w zakresie tego punktu końcowego. Podkreślić należy, że zgodnie z treścią programu lekowego B.36 adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii definiowana jest jako m.in. zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia. Wnioskodawca w ramach kryteriów włączenia (schemat PICO) uwzględnił wartość ASDAS jako klinicznie istotny punkt końcowy. Również w opinii, ankietowanych przez Agencję w ramach prac nad raportem nr OT.4231.25.2021 Rinvoq, ekspertów klinicznych, poprawa w zakresie wartości ASDAS uznawana jest za jeden z istotnych klinicznie punktów końcowych.

Odpowiedź: Porównanie pośrednie w ramach *Analizy Klinicznej* zostało przeprowadzone wyłącznie dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy, dla których wykonanie takiego porównania było możliwe, tzn. gdy sposób prezentacji i dostępność danych w badaniach dla wnioskowanej interwencji i w badaniach dla komparatora umożliwiały wykonanie takiego porównania. Jak wskazano w rozdziale 4.7 *Analizy Klinicznej* badania włączone do porównania pośredniego przeanalizowano również pod względem zbieżności definicji punktów końcowych. W przypadku badań dla badanej interwencji dla grupy badanej i kontrolnej dostępne były wyniki

Organ rejestrowy: Sąd rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego
Numer KRS: 0000034645, **Kapitał Zakładowy:** 10 023 734 PLN, **NIP** 526-10-594, **Regon** 010741154



Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18 A
02-092 Warszawa
Tel. +48 22 440 33 00
Fax +48 22 440 35 00
www.lilly.pl

jedynie dla częstości występowania wyniku ASDAS <2,1 i ASDAS <1,3 oraz średniej zmiany wyniku ASDAS względem wartości początkowej. Wskazane dane, w populacji chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii biologicznej, były niedostępne w przypadku włączonych publikacji zawierających wyniki dla porównania SEK vs PLC. Wykorzystywanie danych dla populacji ogólnej dla tych punktów końcowych z badań dla SEK byłoby nieprawidłowe. W związku z tym wykonanie porównania pośredniego dla poprawy wyniku w skali ASDAS nie było możliwe.

III. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):

- 1. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie przejęcia rynku od innych, refundowanych w ramach programu lekowego B.36, leków tj. inhibitorów TNF-alfa (adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, certolizumabu pegol, infliksymabu).

Odpowiedź: W *Analizie problemu decyzyjnego* oraz odpowiedzi na uwagę I. przedstawiono szczegółowe uzasadnienie wskazujące, iż jedynym komparatorem dla iksekizumabu w rozpatrywanej populacji docelowej jest sekukinumab. W związku z tym w ramach *Analizy wpływu na budżet* przyjęto, że wnioskowana technologia medyczna będzie w praktyce klinicznej przejmowała udziały wyłącznie od sekukinumabu. Należy zauważyć, że założenie to stanowi naturalną konsekwencję wyboru komparatora oraz pozwala zachować spójność z *Analizą kliniczną* oraz *Analizą ekonomiczną*, które także przeprowadzono wyłącznie dla porównania iksekizumabu z sekukinumabem.

Należy także zaznaczyć, że wszelkie wyniki analiz przedstawione w przedłożonym raporcie zostały oszacowane na podstawie danych aktualnych na dzień złożenia wniosku. W ramach obliczeń wykonanych w *Analizie ekonomicznej* oraz *Analizie wpływu na budżet* nie wykorzystywano danych z *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, w związku z czym nie jest możliwa aktualizacja tychże analiz o dane kosztowe z *Obwieszczenia* obowiązującego od 1 lipca 2021

Organ rejestrowy: Sąd rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego
Numer KRS: 0000034645, **Kapitał Zakładowy:** 10 023 734 PLN, **NIP** 526-10-594, **Regon** 010741154



Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18 A
02-092 Warszawa
Tel. +48 22 440 33 00
Fax +48 22 440 35 00
www.lilly.pl

roku. Dane z *Komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii* także nie zostały uwzględnione w oszacowaniach *Analizy ekonomicznej*, natomiast w przypadku *Analizy wpływu na budżet* wykorzystano je wyłącznie do obliczenia aktualnych wydatków budżetowych w całej populacji docelowej, jednak ze względu na przyjęte założenia nie mają one wpływu na inkrementalne wydatki budżetowe w horyzoncie czasowym analizy. W związku z tym także odstąpiono od aktualizacji analiz o dane z ww. Komunikatu obejmującego dane od stycznia 2018 r. do maja 2021 r.