

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.38.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

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

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Piotr Nowakowski vel Nestorowicz

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

Produktu leczniczego **Taltz (iksekizumab)** we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „**Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)**”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym 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 pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej

¹ 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 2021r., poz. 523)

² 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.)

³ 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.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, 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, poz. 1285 z późn. zm.), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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

Jestem pracownikiem wnioskodawcy – Eli Lilly Polska.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

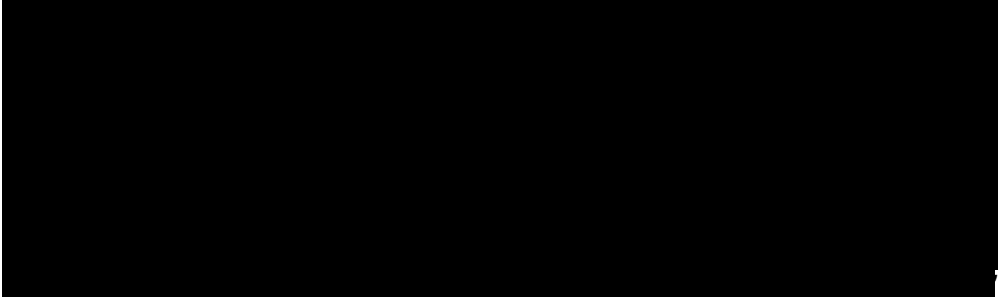
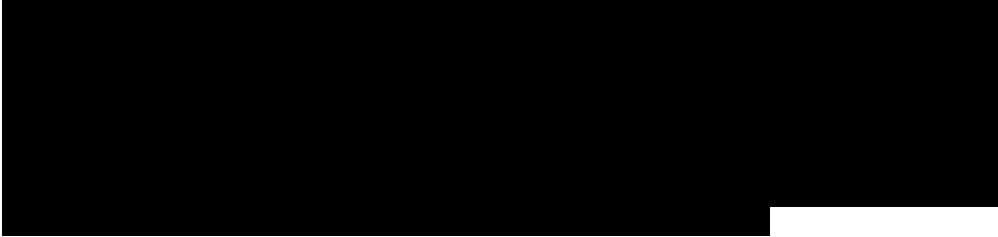
Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 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

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6	<p><i>We wskazanych podgrupach pacjentów nie ma aktualnie żadnych refundowanych opcji aktywnego leczenia. Wskazane leki wchodzące w skład BSC są stosowane na wcześniejszych etapach leczenia pacjentów z wnioskowanej populacji, w związku z czym takie postępowanie będzie odpowiadało brakowi leczenia.</i></p> <p>Odpowiedź: Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD objawy SpA, które mają największy wpływ na codzienne życie chorych i wykonywanie czynności obejmują ból kręgosłupa, utratę mobilności, zmęczenie i senność. Wielu chorych zgłasza, że wykonywanie prostych czynności, takich jak zajmowanie się rodziną lub spędzanie czasu z przyjaciółmi, udział w zajęciach rekreacyjnych, prowadzenie samochodu, praca i rodzicielstwo jest trudne lub niemożliwe. Obecnie chorzy na SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach Programu lekowego B.82. mają dostęp jedynie do 2 leków, przy czym należy zauważyć, iż certolizumab pegol i etanercept należą do leków o tym samym mechanizmie działania. W przypadku populacji chorych, którzy wykorzystali opcje terapeutyczne dostępne w ramach programu stosuje się ponownie leki klasyczne, gdyż z uwagi na obciążenie chorobą nie pozostawia się chorych bez leczenia.</p>
Rozdział 4.1.1.	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Rozdział 4.1.3.2.	<p><i>W badaniu COAST-X (jak wskazano w załączniku do publikacji Deodhar 2020) oceniano także punkty końcowe, dla których nie przedstawiono wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy, np. odpowiedzi ASAS5/6, częściowej remisji wg ASAS, częstości i nasilenia zapalenia stawów obwodowych w oparciu o liczbę tkliwych i opuchniętych stawów (46/44), ocenę depresji wg pacjenta czy jakość życia wg SF-36 MCS, które były zgodne z kryteriami włączenia do analizy. W uwzględnionych publikacjach dostępne były tylko wyniki dla jednej z ww. miar, tj. jakości życia wg SF-36 MCS w 36 tyg. terapii (dla IKS Q4W: 5,33 względem wartości początkowych) (danych nie przedstawiono dla innych okresów obserwacji).</i></p> <p>Odpowiedź: W Analizie klinicznej uwzględniono wszystkie wyniki spełniające kryteria włączenia do analizy przedstawione w odnalezionej publikacji Deodhar 2020 i dokumencie EMA 2020. Przedstawiono także dodatkowe dane z badania COAST-X z publikacji Deodhar 2020a oraz dane dotyczące stanu zdrowia i funkcjonowania przedstawione w publikacji Walsh 2020. W związku z tym brak przedstawienia danych dla wymienionych powyżej punktów końcowych wynika z braku prezentacji odpowiednich danych w odnalezionych publikacjach.</p>
Rozdział 4.1.3.2.	<p><i>W badaniu COAST-X początkowe dawkowanie IKS nie było zgodne z zarejestrowanym. Wyniki niniejszego badania wskazują, że pacjenci z IKS Q4W, którzy otrzymywali początkowo 160 mg w porównaniu z 80 mg mieli niższe odsetki odpowiedzi na leczenie wg ASAS40 w obu, analizowanych okresach obserwacji (odpowiednio: 33% vs 38% i 29% vs 32%). Tym samym średnia skuteczność dla IKS Q4W raportowana w ww. badaniu i uwzględniona w niniejszej analizie może nie odpowiadać tej uzyskanej dla zarejestrowanego dawkowania, zgodnego z ocenianym programem lekowym. Jednocześnie w raporcie oceniającym EMA 2020 podano, że dawka początkowa nie ma wpływu na ogólny profil bezpieczeństwa IKS (ponadto odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z iniekcją był podobny po 160 mg – 5,6% i po 80 mg – 6%, w związku z czym sugerowano, że pomimo</i></p>

	<p>małych liczb pacjentów dodatkowa dawka 80 mg IKS nie ma wpływu na częstość zdarzeń niepożądanych związanych z iniekcją w pierwszych 4 tyg. terapii).</p> <p>Odpowiedź: W badaniu COAST-X dawka początkowa IKS wynosiła 80 mg lub 160 mg (w dwóch wstrzyknięciach). Według ChPL Taltz® zalecana dawka początkowa IKS to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. Należy jednak zauważyć, iż spośród 96 chorych z grupy IKS Q4W dawkę początkową wynoszącą 160 mg otrzymało 51,0% chorych. W ramach Analizy klinicznej przedstawiono dostępne dane dla obu początkowych dawek IKS i podkreślono, że dawka początkowa (80 mg lub 160 mg w tygodniu 0.) nie miała znaczącego wpływu na odpowiedź na leczenie ocenianą w 16. i 52. tyg. badania.</p>
Rozdział 4.3	 
str. 36, str. 40, str. 41	<p>W opinii analityków Agencji przedstawiona CUA jest niezasadna, ponieważ w analizie klinicznej nie odnaleziono dowodów naukowych dla grupy pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu (patrz rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA), więc odstąpiono od jej przedstawienia w niniejszej AWA.</p> <p>W opinii analityków Agencji przedstawiona analiza porównująca IKS względem BSC jest niezasadna i powinno zostać przedstawione zestawienie kosztów.</p> <p>Ponadto wnioskodawca argumentuje przedstawienie CUA na podstawie założenia, że „(...) dane z badań klinicznych dla iksekizumabu w innych chorobach reumatycznych, tj. w leczeniu ZZSK (COAST-V i COAST-W) czy ŁZS (SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2), jednoznacznie wskazują, iż skuteczność terapii IKS wykazana w przypadku chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej jest utrzymana także u chorych leczonych uprzednio terapią biologiczną.” Założenie to jest sprzeczne z informacjami przedstawionymi w dokumencie EMA 2020, gdzie wskazano % odpowiadających na IKS pacjentów przed i po leczeniu biologicznym (w zakresie ASAS40-16 tyg. odpowiedziało 48,1% pacjentów z r-axSpA oraz 35,4% pacjentów z nr-axSpA nieleczonych biologicznie, oraz 25,4% pacjentów z r-axSpA leczonych uprzednio iTNF).</p> <p>Odpowiedź: Należy zauważyć, że przytoczone przez Agencję dane dotyczące skuteczności iksekizumabu w populacjach chorych na r-axSpA (ZZSK) oraz nr-axSpA leczonych i nieleczonych uprzednio biologicznie dotyczą punktu końcowego ASAS40, który nie jest parametrem decydującym o ocenie skuteczności leczenia w programie lekowym B.82. Kryteria odpowiedzi na leczenie z wnioskowanego programu lekowego B.82 po 3 miesiącach terapii obejmują zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości</p>

	<p>ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia (te same kryteria obowiązują w programie lekowym ZZSK B.36). Biorąc pod uwagę powyższe, bardziej uzasadnione w analizie skuteczności IKS w poszczególnych subpopulacjach jest uwzględnienie punktu końcowego średnia zmiana ASDAS względem wartości początkowych w 16 tyg. terapii.</p> <p>Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie <i>EMA 2020</i> średnia zmiana parametru ASDAS wyniosła -1,43 w populacji pacjentów z r-axSpA oraz -1,12 w populacji chorych z nr-axSpA nieleczonych biologicznie, a także -1,16 w populacji pacjentów z r-axSpA leczonych uprzednio iTNF. W zakresie punktu końcowego decydującego w dużo większym stopniu o ocenie skuteczności terapii w praktyce klinicznej, wyniki w populacji leczonych uprzednio inhibitorami TNF są podobne lub nie różnią się znacząco od wyników w populacji nieleczonych biologicznie. Należy także pamiętać, że przedstawione wyżej wartości pochodzą z różnych badań, które nie zostały zaprojektowane w celu oceny statystycznie istotnej różnicy w skuteczności iksekizumabu pomiędzy poszczególnymi subpopulacjami chorych. Biorąc pod uwagę powyższe, istnieją podstawy do modelowania odsetka chorych kontynuujących terapię w populacji chorych po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych na podstawie wyników badań klinicznych przeprowadzonych w populacji nieleczonych uprzednio biologicznie. W konsekwencji Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko o słuszności wykonania analizy ekonomicznej metoda kosztów-użyteczności w ramach porównania iksekizumabu z BSC. [REDACTED]</p>
str. 44-45	<p><i>W analizie weryfikacyjnej OT.4231.33.2021 Cosentyx [...] odniesiono się do analiz dla ETA (AOTMiT OT.4331.34.2018) i CER (AOTMiT OT.4351.13.2016), ocenianych w Agencji w ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Autorzy ww. analizy wskazali, iż „W AWA dot. produktu Cimzia, CER w populacji chorych z aktywną postacią nr-axSpA, [...] porównano z opieką standardową i wykonano analizę kosztów-użyteczności, natomiast w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK CER porównywano z ETA, adalimumabem oraz golimumabem i wykonano analizę minimalizacji kosztów [...] Natomiast, w AWA dot. produktu Erelzi, ETA porównywano z CER i również wykonano analizę minimalizacji kosztów</i></p> <p>Odpowiedź: W ramach analiz przeprowadzonych dotychczas dla technologii refundowanych we wnioskowanym wskazaniu (certolizumab pegol i etanercept) zastosowano podejście tożsame z podejściem zaproponowanym przez Wnioskodawcę w zakresie wyboru techniki analitycznej. W przypadku porównania wnioskowanej interwencji z BSC wykonano analizę kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku porównania z aktywnym leczeniem biologicznym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Wskazane przypadki potwierdzają praktykę związaną z wyborem techniki analitycznej dla poszczególnych typów komparatorów w analizowanym wskazaniu.</p>
str. 48, str. 49-50	<p><i>Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie polskich danych i uzasadnione.</i> [REDACTED]</p> <p><i>Ponadto, eksperci, ankietowani przez Agencję wskazali [REDACTED] liczebność populacji, u której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: prof.</i></p>

Brygida Kwiatkowska, Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii, oszacowała ją na 2 tys. do 4 tys. osób, a prof. Witold Tlustochowicz, Kierownik Kliniki w Wojskowym Instytucie Medycznym Centralnego Szpitala Klinicznego MON, również na 4 tys. osób. Jednocześnie wg danych z udostępnionej przez NFZ Agencji bazy świadczeń liczba pacjentów, u których zrealizowano świadczenie „leki w programie lekowym – Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK” w latach 2018-2020 jest [REDAKTOWANE] od tej, oszacowanej przez wnioskodawcę (wyniosła od 110 do 257 pacjentów, patrz. rozdz. 3.3. AWA).

W związku z powyższym, wyniki oszacowań opartych na założeniach wnioskodawcy należy traktować ze szczególną ostrożnością, a wnioskowanie oparte na takich danych jest obarczone niepewnością.

Odpowiedź:

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z danymi ze *Statystyk NFZ* (<https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>) w całym 2020 r. w programie lekowym B.36 Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) leczonych było 3856 chorych przy sumie liczb pacjentów stosujących poszczególne substancje na poziomie 4050 chorych. Trzeba przy tym pamiętać, że w 2020 r. w programie lekowym B.36 dostępnych było 6 różnych terapii, w związku z czym chorzy mieli jeszcze większy wybór przy zmianie leczenia niż mają we wnioskowanym programie lekowym B.82. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto, iż w praktyce klinicznej wnioskowana interwencja będzie rywalizować o udziały wyłącznie z terapiami aktywnymi w populacji nowych chorych kwalifikujących się do programu lekowego B.82 (liczbę chorych z przeciwwskazaniami do stosowania oraz po nieskuteczności lub nietolerancji leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa uznano za pomijalnie małą).

[REDAKTOWANE]

Odnosząc się do opinii eksperckich zaprezentowanych przez Agencję w zakresie liczebności populacji, u której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, należy przypomnieć, że Wnioskodawca w swoich oszacowaniach uwzględnił dane ze *Sprawozdań NFZ* za lata 2017-2020 w zakresie liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami w programie lekowym B.82. Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Wnioskodawca przyznaje, że tak jak każde oszacowanie, również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością i należy traktować je z ostrożnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników. W sytuacji, gdy po kilku latach działania programu lekowego B.82 leczonych jest łącznie ok. 200-300 chorych, trudno wyobrazić sobie sytuację, by w momencie objęcia refundacją iksekizumabu we wnioskowanym wskazaniu poddanych leczeniu było 2-4 tysiące chorych.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

⁶ 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 2021r., poz. 523)

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* 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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

