



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, 23 lipca 2024 r.

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny
Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 14 czerwca 2024 roku, znak OT.423.1.19.2023.8.KO w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych **Omvoh, Mirikizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg/15ml, 1 fiol. 15 ml, GTIN: 05999885490202, Omvoh, Mirikizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05999885490219** w ramach programu lekowego „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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74), Wnioskodawca, przesyła uzupełnienie analiz HTA oraz poniżej stosowne wyjaśnienia.



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

I. Uwaga do całości analiz:

Jako komparatory wnioskodawca uwzględnił wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib ozanimod, filgotynib oraz infliksymab. Zgodnie z aktualną i proponowaną treścią programu lekowego B.55, oprócz powyższych substancji, finansowaniem w ocenianej populacji objęty jest również upadacytynib.

Niemniej, z uwagi na wytyczne kliniczne i kryteria kwalifikacji programu B55, które nie różnicują powyższych terapii pod względem kolejności/preferencyjności stosowania w ocenianej populacji, wśród komparatorów w analizach należy uwzględnić również upadacytynib.

Odpowiedź:

W momencie składania wniosku refundacyjnego upadacytynib nie był komparatorem dla mirikizumabu, ponieważ nie był finansowany w ramach Programu lekowego B.55. Formalnie stał się on komparatorem dnia 1 kwietnia 2024 r., co oznacza, że obecnie jego udziały w rynku w leczeniu chorych na WZJG w Polsce są jeszcze relatywnie niewielkie.

W związku z objęciem upadacytynibu finansowaniem ze środków publicznych, jak również w odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji, analizy zostały uzupełnione o porównanie mirikizumabu z upadacytynibem.

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Należy przeprowadzić aktualizację analiz w następującym zakresie:

- analiza kliniczna: nie uwzględniono publikacji Sands 2023, w której raportowano dane dotyczące oceny jakości życia w badaniach LUCENT-1 i 2. Analizę kliniczną należy również uzupełnić o długoterminowe badanie LUCENT-3 (Sands 2024).*
- Ponadto z uwagi na fakt, iż ostatnie wyszukiwanie w analizie głównej oraz NMA dostarczonej przez wnioskodawcę przeprowadzono odpowiednio 27.06.2023 r. i 8.02.2023 r. natomiast data złożenia wniosku to 31.10.2023 r. bardzo proszę 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

przeprowadzenie aktualizacji przeglądu systematycznego wraz opisem wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

- *analiza problemu decyzyjnego: nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnej PBAC 2023. Ponadto opis rekomendacji refundacyjnych należy uzupełnić o rekomendacje CADTH 2023 oraz G-BA 2024, a opis wytycznych klinicznych o datę przeprowadzonego wyszukiwania.*
- *analiza ekonomiczna: uwzględniono nieaktualny próg opłacalności.*

Ponadto, przedłożone analizy należy zaktualizować zgodnie z treścią uzgodnionego projektu programu lekowego (kryteria włączenia/wyłączenia, schemat i zakres monitorowania terapii etc.).

Odpowiedź:

Przeglądy systematyczne w analizie głównej oraz NMA zostały zaktualizowane. Wszystkie badania spełniające kryteria włączenia do analizy zostały uwzględnione. W ramach analizy głównej AKL uzupełniono o następujące publikacje: *Sand 2023, Sands 2024, D'Haens 2024* i *Long 2024*.

Analizę problemu decyzyjnego uzupełniono o opis rekomendacji refundacyjnych *PBAC 2023, CADTH 2023* oraz *G-BA 2024*. Opis wytycznych klinicznych uzupełniono o datę ich wyszukiwania. Aktualizacja wyszukiwania nie wykazała istnienia nowszych dokumentów.

Analizę ekonomiczną zaktualizowano o obowiązujący próg opłacalności.

Ponadto, przedłożone analizy zaktualizowano zgodnie z treścią uzgodnionego projektu programu lekowego.

III. W ramach analizy klinicznej (AKL)

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



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

a) w części punktów końcowych (porównanie bezpośrednie i NMA) należy uzupełnić informacje czy uzyskane różnice osiągnęły istotność kliniczną (np. wyniki dla kwestionariusza IBDQ, etc.)

b) w tabelach wynikowych dotyczących oceny bezpieczeństwa MIRI, dla punktów końcowych, w których odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami należy podać wartość p (np. tab. 82., 83., 86., 88., 90., 91.)

Odpowiedź:

Informacje na temat różnic istotnych klinicznie przedstawiano, jeżeli zostały one przedstawione przez autorów publikacji. W przypadku pozostałych punktów końcowych informacje na temat istotności klinicznej zmian przedstawiono w rozdziale z opisem punktów końcowych. W przypadku punktów końcowych, dla których dostępne były dane o istotności klinicznej dokonano odpowiednich uzupełnień w Analizie klinicznej.

Wartość p przedstawiano w analizach, jeżeli podali ją autorzy publikacji. W sytuacji, kiedy autorzy nie przedstawiali p-wartości, istotność statystyczną różnic między grupami określano na podstawie przedziałów ufności. Szczegółowy opis zasad ekstrakcji opracowany na podstawie opisu analizy statystycznej z włączonych badań przedstawiono w AKL (rozdział 5).

3. AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Zgodnie z PICOS uwzględnionym w AKL, kryteria włączenia obejmowały wyszukiwanie badań wtórnych (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Przy czym, brak jest informacji na temat wyników wyszukiwania opublikowanych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

W ramach przedstawienia wyników przeglądu podano jedynie informację, że po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 dokumenty otrzymane od Wnioskodawcy (NMA 2023, SLR 2023) stanowiące opracowania wtórne.



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

Odpowiedź:

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. Analiza kliniczna została uzupełniona o tę informację.

4. 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 Rozporządzenia).

W analizie przedstawiono nieaktualny wzór diagramu PRISMA, aktualny można znaleźć na stronie: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>

Odpowiedź:

Wyniki przeglądów systematycznych zostały zaktualizowane i przedstawione zgodnie z nowym wzorem diagramu PRISMA.

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

5. AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

W przeglądzie nie uwzględniono analizy ekonomicznej przedstawionej w ramach opracowania PBAC 2023. Należy również przedstawić analizę ekonomiczną z raportu CADTH 2023.

Odpowiedź:

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT "w ramach przeglądu systematycznego zalecane jest przeszukanie co najmniej baz MEDLINE poprzez PubMed oraz Biblioteki Cochrane". W wyniku

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

tego przeglądu nie znaleziono analiz wskazanych w uwadze, jednak w zaktualizowanej wersji raportu przedstawiono i odniesiono się do wymienionych analiz.

6. AE nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia)

W wariancie podstawowym analizy przyjęto zestaw użyteczności dla poszczególnych stanów modelu oszacowanych na podstawie wyników z publikacji Woehl 2008 i Arseneau 2006, do których odwoływał się NICE w swojej ocenie modelu farmakoekonomicznego.

Jednocześnie zgodnie z informacją podaną w AKL, w ramach badań LUCENT-1 oraz LUCENT-2 ocenie poddano również wpływ leczenia MIRI na jakość życia za pomocą wyniku w skali EQ-5D. Przy czym nie podano wyjaśnienia braku wykorzystania w oszacowaniu użyteczności uzyskanych z powyższych badań.

Odpowiedź:

Wyniki badań LUCENT-1 oraz LUCENT-2 w zakresie jakości życia nie zostały przedstawione w takim podziale, [REDACTED]

[REDACTED] (a takie przyporządkowanie umożliwiały dane z publikacji Woehl 2008 i Arseneau 2006). W zdecydowanej większości przypadków jakość życia wyznaczana była dla pełnej badanej populacji bez względu na uzyskanie odpowiedzi na leczenie czy konkretnego stanu zdrowia. Ponadto pomiar jakości życia w badaniach LUCENT-1 oraz LUCENT-2 był wykonywany z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L VAS, który służy do ogólnej oceny jakości życia przez samego chorego za pomocą wizualnej skali analogowej, a wyniki mieszczą się w zakresie od 0 (najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Natomiast w oszacowaniach użyteczności w stanach modelu wykorzystuje się pomiar jakości życia wykonywany za pomocą opisowej części kwestionariusza EQ-5D-5L, która ocenia stan zdrowia w 5 kategoriach: sprawność fizyczna, samoopieka, codzienna aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresja. W ramach



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

każdej z kategorii na pytanie o stan zdrowia można odpowiedzieć na 5 sposobów (w wersji EQ-5D-5L): brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy, niemożność wykonywania danych czynności.

7. *Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

a) Zgodnie z założeniem wnioskodawcy w modelu uwzględniono [REDACTED]

Niezbędne jest potwierdzenie powyższego założenia uzasadnieniem klinicznym.

Odpowiedź:

[REDACTED] W ramach tych modeli¹ przyjęto, że leczenie WZJG czy postać choroby nie wpływają na ogólną śmiertelność, w związku z czym nie różni się ona od tej obserwowanej w populacji generalnej. Modele zostały wykonane i zwalidowane przy udziale ekspertów klinicznych, w związku z czym należy uznać, że przytoczone założenia posiadają odpowiednie uzasadnienie kliniczne.

8. *Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).*

[REDACTED] *Biorąc jednak pod uwagę zapisy programu lekowego*

¹ Analiza dla tofacytynibu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/documents/committee-papers>;
analiza dla filgotynibu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta792/documents/committee-papers>



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

B55., który nie różnicuje kolejności/preferencyjności poszczególnych terapii uwzględnionych w programie, w ramach AE należy uwzględnić [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odpowiedź:

[REDACTED]



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

V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

9. BIA nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wielkość populacji rozpoczynającej nową linię leczenia w PL w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie udziałów tej substancji zgodnie ze Statystykami NFZ. W scenariuszu nowym założono, że MIRI jako szósta technologia nowej generacji refundowana w Programie lekowym B.55 osiągnie 1/6 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków tej klasy. Jednak zgodnie z zaakceptowanym przez Wnioskodawcę projektem programu lekowego MIRI będzie 7 technologią nowej generacji, co wpłynie na oszacowanie wielkości populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Odpowiedź:

W zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet uwzględniono upadacytynib jako terapię stosowaną w Programie Lekowym B.55, w związku z czym przyjęto również, że MIRI będzie siódmą technologią nowej generacji refundowaną w programie.

VI. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):

10. AR zawiera przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań bez podziału na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej (§ 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyniki analizy racjonalizacyjnej należy przedstawić w podziale na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.



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

Odpowiedź:

W zaktualizowanej wersji analizy racjonalizacyjnej wyniki przedstawiono w podziale na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.

VII. W ramach wskazania źródeł danych:

11. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt. 1 Rozporządzenia).

W przedłożonych analizach występują odwołania do NMA przekazanego przez Wnioskodawcę. Jednocześnie w przekazanej publikacji [REDACTED]

[REDACTED] Bardzo proszę o wyjaśnienie powyższej kwestii.

Odpowiedź:

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji wraz ze zaktualizowanymi wersjami analiz Wnioskodawca załączył również dokument [REDACTED]

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

Odpowiedź:

Analizy zostały zaktualizowane o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 r., komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2024 r. oraz informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych



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

w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–kwiecień 2024 r.

Z poważaniem

Aleksandra Staniak

Market Access Director
Eli Lilly Polska Sp. z o. o