

**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.4331.23.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (ixekizumabum) w ramach programu lekowego: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3).

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 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:** Piotr Nowakowski vel Nestorowicz

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Taltz (ixekizumabum) w ramach programu lekowego: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3).

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

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

<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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

~~F~~ ~~Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 wiązą 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.

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKI

01/08/2019 Nowelski

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

01/08/2019 Nowelski

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.2.3; str. 16 oraz Rozdział 4.1.1 tabl. 16, str. 37 oraz Rozdział 4.3 str. 58	<p>Dotyczy: uwagi analityków „Podkreślenia wymaga również fakt, iż wnioskowane wskazanie obejmuje jedynie łuszczycowe zapalenie stawów. Tymczasem w analizach wnioskodawcy zaprezentowano wyniki odnoszące się do populacji, w której łuszczycowemu zapaleniu stawów towarzyszy łuszczycyca plackowata (...)” oraz „w kryteriach włączenia nie uwzględniono populacji pacjentów z ŁZS i towarzyszącą jej łuszczycą plackowatą”</p> <p>Zwracamy uwagę, że ŁZS i łuszczycyca są chorobami współwystępującymi, a wyodrębnianie pacjentów z ŁZS bez zmian łuszczycowych nie ma uzasadnienia klinicznego. W żadnym ze zidentyfikowanych badań (czy to dla sekukinumabu czy iksekizumabu) taka analiza nie była przeprowadzana a odsetek pacjentów z towarzyszącymi zmianami skórnymi wynosił we wszystkich badaniach &gt;90%.</p> <p>Obecność zmian łuszczycowych jest także nierozzerwalnie związana z kwalifikacją do obowiązującego obecnie programu lekowego B.35; Po pierwsze jednym z kryteriów rozpoznania ŁZS są kryteria CASPAR, w których ocenia się m.in. obecność zmian łuszczycowych lub pozytywny wywiad w kierunku występowania tych zmian w przeszłości. Po drugie zgodnie z uzgodnionym z MZ programem lekowym (ale i zgodnie z obecnie obowiązującym programem) kryteria włączenia do programu lekowego dopuszczają włączenie pacjentów, którzy mają zmiany łuszczycowe o co najmniej umiarkowanym nasileniu (PASI większe niż 10 oraz DLQI większe niż 10 oraz BSA większe niż 10) i u tych chorych program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt 4a)1).</p> <p>Należy również podkreślić, że lek Taltz w programie lekowym B.47 przeznaczony jest do stosowania u pacjentów, u których uzyskano ocenę nasilenia łuszczycy ze wskaźnikiem PASI większym niż 18, podczas gdy zgodnie z uzgodnionym z Ministerstwem Zdrowia programem B.35, u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy, terapia lekiem Taltz mogłaby być prowadzona u pacjentów z PASI większym niż 10. U tych pacjentów (z jednoczesnym DLQI większym niż 10 oraz BSA większym niż 10) program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 a nie 5 stawów i/lub przyczepów ścięgniastych. Dodatkowo do programu mogą być kwalifikowani również pacjenci z łuszczycą plackowatą ze wskaźnikiem PASI &lt; 10. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów z ŁZS oraz współtowarzyszącą łuszczycą, która nie zajmuje dużej powierzchni ciała, a występuje np. w obrębie twarzy lub paznokci, w związku z czym skutkuje znacznym obniżeniem jakości życia chorego.</p>

	<p>Stosowanie leku Taltz w tej grupie pacjentów mogłoby oprócz poprawy w zakresie objawów stawowych przełożyć się również na wzrost jakości życia związanych z poprawą objawów skórnych.</p> <p>Zwracamy także uwagę, że w 2018 roku około 27% świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego B.35 zrealizowano w ramach poradni lub oddziałów dermatologicznych.</p> <p>Szczególnego wskazania wymaga także fakt, że podobne założenia odnośnie odsetka pacjentów ze zmianami skórnymi leczonych w ramach programu B.35 były przyjęte i zweryfikowane pozytywnie przez AOTMiT w analizach dla leku Cosentyx.</p>
<p>Rozdział 4.3 str. 58</p>	<p>Dotyczy opinii „Nie jest jasne, jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie wpływ na leczenie u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów”.</p> <p>Co więcej wytyczne EMA dotyczące badań dla produktów leczniczych w ŁZS podkreślają, że ACR 20 i PsARC są równoważnymi punktami końcowymi<sup>6</sup>. Odpowiedź ACR jest powszechnie stosowana w badaniach klinicznych dla ŁZS. W większości badań klinicznych to ACR20, a nie odpowiedź PsARC jest pierwszorzędnym punktem końcowym<sup>7</sup>. Spośród zidentyfikowanych w przeglądzie badań we wszystkich pierwszorzędnym punktem końcowym jest ACR 20.</p>
<p>Rozdział 4.3 str. 58-61</p>	<p>Dotyczy przedstawienia przez analityków wniosków i wyników z publikacji Wu 2018, Dressler 2019 i Lu 2019.</p> <p>Należy wskazać, że analitycy nie wzięli pod uwagę wielu ograniczeń metodologicznych powyższych analiz, które czynią wnioskowanie na ich podstawie niewiarygodnym w świetle dowodów naukowych przedstawionych w analizie wnioskodawcy.</p> <p>Skrótowe omówienie zidentyfikowanych ograniczeń przedstawiono poniżej:</p> <p><u>Lu 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przedstawione wyniki opisują analizy przeprowadzone z użyciem dawek leków niezgodnych z ChPL dla sekukinumabu (badanie FUTURE 1)</li> <li>• W zakresie bezpieczeństwa niejasnym jest czy punkty końcowe były jednorodnie zdefiniowane pomiędzy badaniami, wobec czego wnioskowanie na temat różnic pomiędzy poszczególnymi substancjami jest ograniczone. Dodatkowo pomiędzy badaniami występują znaczne różnice w czasie po jakim oceniane były oceniane punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.</li> <li>• Należy wskazać, że w odniesieniu do klasy inhibitorów IL-17 autorzy wskazują, że analiza nie wykazała istotnej przewagi sekukinumabu nad iksekizumabem lub odwrotnie.</li> </ul>

<sup>6</sup> CHMP/EWP/438/04 dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf)

<sup>7</sup> Singh JA et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jan;71(1):5-32.

#### Wu 2018

- W przeglądzie systematycznym nie zidentyfikowano badania SPIRIT-P2 oraz badań FUTURE 3 i 5. W związku z powyższym dla iksekizumabu uwzględniono jedynie dane dla populacji wcześniej nieleczonej biologicznie, podczas gdy sekukinumabu populację badania stanowili również pacjenci, którzy mogli wcześniej stosować terapię biologiczną. Jest to istotne również w kwestii niespójności przedstawionej w dyskusji zawartej w przeglądzie Wu 2018, w którym w jednym miejscu zaznaczono, że przegląd ma być odpowiedzią na pytanie jaki lek biologiczny powinien być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów, dla których inhibitor TNFalfa nie jest odpowiednim wyborem, podczas gdy w dalszej części dyskusji przedstawiono stwierdzenie, że wyniki analizy nie mogą być odniesione do pacjentów wcześniej nie leczonych DMARD lub inhibitorem TNF.
- W przeglądzie nie wspomniano, dlaczego wśród technologii porównywanych nie uwzględniono inhibitorów IL-23 (guselkumab), jednocześnie uwzględniając w przeglądzie clazakinumab (il6) – niekonsekwentny dobór komparatorów ogranicza wartość merytoryczną przeglądu
- W analizie nie przedstawiono komentarza odnośnie heterogeniczności populacji włączonych do poszczególnych badań, w których analizowano zarówno substancje posiadające rejestracje w ŁZS oraz nieposiadające rejestracji w tym wskazaniu.
- Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w sposób bardzo ogólny, nie przedstawiono informacji czy uwzględnione punkty końcowe były zdefiniowane w zbliżony sposób pomiędzy badaniami.

#### Dressler 2019

- Doprecyzowania wymaga fakt, że błędne jest sformułowanie, iż przegląd systematyczny Dressler 2019 odnosi się do wyników bezpośredniego porównania iksekizumabu z adalimumabem. Powyższe porównanie wykonano na podstawie badania SPIRIT P-1, które nie zostało zaprojektowane celem porównania z adalimumabem - adalimumab służył wyłącznie jako kontrola przy porównaniu skuteczności iksekizumabu vs placebo i jako taki nie stanowił komparatora w badaniu. Na podstawie badania SPIRIT P-1 nie można zatem wnioskować o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy iksekizumabem i adalimumabem.  
Należy także nadmienić, że iksekizumab w porównaniu z adalimumabem był oceniany przez AOTMiT we wskazaniu łuszczycy plackowatej (OT.4311.23.2019), w którym w porównaniu pośrednim wykazano jego istotną statystycznie przewagę w zakresie oceny jakości życia oraz innych analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia.

<p>Rozdział 6.3.1 str. 86</p>	<p>Dotyczy uwagi „Tym samym, aktualną praktyką medyczną, którą zastąpi lek Taltz stanowią zarówno leki z grupy anty-TNF-alfa, jak i sekukinumab, co powinno znaleźć odzwierciedlenie w konstrukcji modelu wnioskodawcy.”</p> <p>Biorąc pod uwagę podobny mechanizm działania sekukinumabu i iksekizumabu oraz ich identyczne pozycjonowanie w wytycznych klinicznych, a także szeroki wybór inhibitorów TNF-alfa (5 obecnie refundowanych substancji) we wnioskowanym wskazaniu przy dostępności tylko jednego inhibitora dla IL-17, brakuje przesłanek do wnioskowania, że iksekizumab będzie konkurował w programie lekowym z innymi niż sekukinumab lekami biologicznymi. Mając na uwadze heterogeniczność populacji pacjentów cierpiących na ŁZS, lekarz podejmując decyzję terapeutyczną wybierze lek o mechanizmie działania optymalnym do potrzeb chorego. W związku z powyższym, podczas włączenia leku, lekarz podejmując decyzję o zastosowaniu u chorego inhibitora TNF-alfa może wybierać spośród 5 substancji. Z kolei decydując się na zastosowanie inhibitora IL-17 jedynym wyborem jest lek Cosentyx. Również w przypadku zmiany terapii u pacjentów skutecznie leczonych sekukinumabem, u których wystąpiły działania niepożądane, uzasadnione wydaje się wnioskowanie, że w sytuacji objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz, u pacjentów tych zastosowany zostanie drugi dostępny inhibitor interleukiny 17.</p> <p>Zwracają na to uwagę w swoich opiniach Konsultanci Wojewódzcy w dziedzinie Reumatologii, wskazując, że „dostępność kolejnego leku, nawet o zbliżonym mechanizmie działania do dostępnego od niedawna leku, może zwiększyć odsetek chorych odpowiadających na leczenie. Powinowactwo sekukinumabu i iksekizumabu do białek rodziny interleukiny 17 nie jest jednakowe, tym samym mogą być chorzy źle reagujący na jeden z leków a dobrze reagujący na drugi.” oraz „problemem jest ograniczona dostępność leków biologicznych o innym niż anty-TNF alfa i anty-IL17 mechanizmie działania; leków, które wg wytycznych EULAR/ACR i GRAPPA są i powinny być rozważane przy nieskuteczności/ przeciwwskazaniach/ powikłaniach leczenia ww. lekami – patrz AWA tabl. 12).</p>
<p>Rozdział 5.2.2 str. 68</p>	<p>Dotyczy uwagi: „Należy jednak wskazać, iż oszacowana w analizie wnioskodawcy cena nie stanowi ceny wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż sekukinumab nie stanowi technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”</p> <p>Ponieważ sekukinumab jest zdecydowanie najbardziej uzasadnionym merytorycznie komparatorem w analizie tym samym stanowi</p>

	<p>technologię medyczną dotychczas finansowaną ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p>
<p>Rozdział 5.3.4</p>	<p>Dotyczy: obliczeń własnych Agencji w zakresie porównania kosztów stosowania IXE z adalimumabem, golimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz certolizumabem, zakładających porównywalną skuteczność tych leków.</p> <p>Najbardziej uzasadnionym merytorycznie komparatorem dla iksekizumabu jest sekukinumab będący lekiem o podobnym mechanizmie działania, identycznie pozycjonowanym w wytycznych klinicznych oraz wykazanej w analizie klinicznej podobnej skuteczności i bezpieczeństwie. Natomiast wykonanie porównania kosztów stosowania iksekizumabem z adalimumabem, golimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz certolizumabem przy założeniu ich porównywalnej skuteczności z iksekizumabem jest nieuzasadnione ze względu na brak wykazania ich porównywalnej skuteczności z iksekizumabem wykazanej w rzetelnych dowodach naukowych.</p>

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



## 2. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>8</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>8</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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

--	--

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