

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	BIP – 104, analiza AOTM-OT-4351-24/2012
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku TYSABRI (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

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

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Cezary Głogowski

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

Wniosek o objęcie refundacją leku TYSABRI (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:--~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**
- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.~~

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, ~~mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴~~, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

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.

Ja, Cezary Głogowski, niniejszym oświadczam, iż na podstawie umowy pełnomocnictwa reprezentuję firmę Elan Pharma International Ltd., która jest podmiotem odpowiedzialnym dla leku Tysabri® (natalizumab). Równocześnie na podstawie umowy o pracę wykonuję zajęcie zarobkowe dla firmy Biogen Idec Poland Sp. z o.o., która jest częścią firmy Biogen Idec Limited, która na mocy umowy z firmą Elan Pharma International Ltd. zajmuje się dystrybucją leku Tysabri®.

⁴ niepotrzebne skreślić

g

Oświadczam, iż ani ja ani żaden z członków mojej rodziny, nie posiadamy żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani z osobami, którym zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, z zstępnymi i wstępnymi w linii prostej ani z osobami z którymi pozostają we wspólnym pożyciu.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl3 stycznia 2013 r.Cezary Głogowski.....



Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
39 str., tab. 14	<p><u>Uwaga do sformułowania przy charakterystyce badania AFFIRM: „wszyscy pacjenci wcześniej nieleczeni (...)”</u></p> <p>Doniesienia literaturowe (Hutchinson M i wsp. J Neurol.2009; 256:405–415) wskazują, że spośród łącznej populacji badania AFFIRM 9% pacjentów stosowało wcześniejszą terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby w grupie otrzymującej natalizumab i 8% w grupie placebo. W badaniu uczestniczyła, zatem niewielka liczba (n = 79) chorych odpowiadających definicji dla populacji SOT.</p>
60 str.	<p><u>Uwaga do sformułowania: „ Wyniki skuteczności praktycznej dotyczą I linii leczenia (...)”</u></p> <p>Dane dotyczące efektywności praktycznej pochodzące z dużych, międzynarodowych i krajowych rejestrów (min.: TOP; rejestry belgijski, szwedzki, niemiecki, szwajcarski, francuski), a także z badań obserwacyjnych (Prosperini 2012, Lanzillo 2012) <u>odnoszą się do populacji stosującej natalizumab zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami</u>, a zatem zarówno do pacjentów wcześniej nieleczonych (populacja RES), <u>jak również do chorych stosujących uprzednio leki modyfikujące przebieg choroby (populacja SOT)</u>. <u>Podkreślenia wymaga fakt, że ok. 91% pacjentów w rejestrach to pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii lekami immunomodulującymi, zarówno interferonem beta, jak i octanem glatirameru</u>. Dane szczegółowe zostały przedstawione w Aneksie do Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet, str. 8. Wyniki rejestru jednoznacznie potwierdzają efektywność praktyczną leku Tysabri po uprzedniej nieskutecznej terapii lekami immunomodulującymi, zarówno interferonem beta, jak i octanem glatirameru .</p> <p>Również wyniki opublikowanego w 2012 roku prospektywnego badania obserwacyjnego (Prosperini 2012) u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych lekami immunomodulującymi, zarówno interferonem beta, jak i octanem glatirameru potwierdziły jednoznacznie efektywność praktyczną Tysabri w tej populacji pacjentów, jak również korzyści z wcześniejszego rozpoczęcia leczenia lekiem Tysabri. Ponadto w 2012 roku przedstawiono wyniki badania (Spelman 2012) porównującego terapię natalizumabem z terapią lekami immunomodulującymi w oparciu o dane dostępne z rejestrów, z wykorzystaniem metody statystycznej zmiennej instrumentalnej (<i>propensity score matching</i>), która może odtwarzać warunki randomizacyjne. Wyniki tego badania wskazują na wyższą skuteczność produktu leczniczego Tysabri w porównaniu z leczeniem interferonem lub octanem glatirameru.</p> <p>Zestawienie powyższych danych oznacza, że dane o efektywności praktycznej natalizumabu odnoszą się w znaczącym stopniu do II linii leczenia. Wszystkie wskazane prace cytowano w przedłożonym Agencji raporcie (Analiza Kliniczna str. 116-118; 121-125; 132).</p>
83 str.	<p><u>Uwaga odnosząca się do pogorszenia stanu klinicznego pacjentów po odstawieniu natalizumabu</u></p> <p>Należy podkreślić , że wyniki analizy randomizowanych badań klinicznych AFFIRM, SENTINEL i GLANCE (O'Connor PW et al. Neurology. 2011;76:1858-1865), która objęła <u>1866 pacjentów</u>, nie wskazują na pogorszenie stanu klinicznego typu „rebound” po odstawieniu leczenia natalizumabem.</p> <p>W cytowanych przez AOTM publikacjach (Freedman 2012, Rigau 2012) opisywane jest zjawisko zaostrzenia choroby po odstawieniu terapii natalizumabem w dwóch różnych sytuacjach: nagłego przestania działania leku w wyniku plazmaferezy wykonanej z powodu wystąpienia PML - wystąpienie syndromu zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej IRIS, oraz w publikacji Rigau 2012 pojedynczy przypadek pacjenta, u którego po planowanym odstawieniu leku doszło do nagłego</p>

wzrostu liczby zmian demielinizacyjnych wraz z towarzyszącym stanem zapalnym sugerującym występowanie IRIS.

Zjawisko wystąpienia zespołu IRIS w przebiegu PML zostało stosunkowo dobrze poznane i opisane w dokumentacji rejestracyjnej leku Tysabri. W ramach Planu Zarządzania Ryzykiem jest ściśle monitorowane.

W opisie pojedynczego przypadku opisywanym w publikacji Rigau 2012 u pacjenta nie stwierdzono DNA wirusa JC w OUN, co wyklucza PML. Analiza klinicznego oraz radiologicznego przebiegu zaostrzenia choroby wskazała na brak typowej dla IRIS obecności limfocytów T CD8+, a obraz zmian wskazuje raczej na rozwój guzopodobnego stwardnienia rozsianego (ang. *tumefactive multiple sclerosis*) aniżeli wystąpienie IRIS. Jednocześnie najnowsze doniesienia literaturowe wskazują, że guzopodobne stwardnienie rozsiane raportowano także w trakcie stosowania fingolimodu (Visser F.; Neurology 79; Nov. 6 2012, str. 2000-2002), prowadząc do konieczności przerwania terapii tym lekiem.

Zjawisko zaostrzenia choroby po odstawieniu natalizumabu ma charakter niezwykle rzadki. Do tej pory w literaturze opisywano pojedyncze przypadki wystąpienia tego stanu klinicznego.

Warto jednocześnie zaznaczyć, że obok pacjentów z zaostrzeniem choroby, znacznie częściej raportowane są przypadki pacjentów, u których po odstawieniu leku choroba pozostaje całkowicie nieaktywna przez cały okres pozostawiania „bez terapii” (tzw. holiday drug). W pracy Miravalle 2011 na 32 analizowanych pacjentów u 17 (53%) nie zareportowano żadnej zmiany gadolino-zależnej po odstawieniu leku. W trakcie okresu „holiday drug” aktywność choroby stwierdzono u 12 pacjentów, jednakże tylko u jednego z nich doszło do progresji choroby w porównaniu ze stanem sprzed rozpoczęcia terapii natalizumabem. U pozostałych pacjentów przebieg choroby (liczba aktywnych zmian) korelował z obserwacją sprzed podania natalizumabu, nie dochodziło u nich, zatem do pogorszenia przebiegu SM.

Rozdz. 3.1.2, str. 29
Rozdz. 4.2, str. 73
Rozdz. 4.3, tab. 52 (str. 81)
Rozdz. 4.4 (str. 83)

Uwaga do sformułowania „przyjęcie FNG jako komparatora w populacji RES wydaje się nieprawidłowe”

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 preparat fingolimod jest refundowany również u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie fingolimodem przed dniem 1 stycznia 2013 r, pod warunkiem, że „leczenie zostało włączone zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego”. A więc refundacja fingolimodu jest możliwa również u pacjentów kontynuujących leczenie RES rozpoczęte przed 1 stycznia 2013 r.

Nie można zgodzić się zatem z oceną przedstawioną w AWA, jakoby komparatory były nieprawidłowe. Komparatory zostały ustalone na podstawie sytuacji obowiązującej w dniu złożenia wniosku refundacyjnego. Na ten dzień porównanie z takimi interwencjami było zasadne i wynikało z dostępnej wiedzy.

Zmiany jakie zaszły od momentu złożenia wniosku do chwili oceny raportu – w szczególności zmiana kształtu obowiązującego wówczas programu lekowego oraz utworzenie nowego programu dla fingolimodu spowodowały, że niektóre komparatory w analizach złożonych wraz z wnioskiem stały się nieaktualne, jak octan glatirameru i BSC w populacji SOT. Należy dodać, że odniesienie się do kwestii zmian w zakresie refundowanych terapii w leczeniu stwardnienia rozsianego zostało przedstawione w aneksie do analiz, gdzie wskazano komparatory jakie prawdopodobnie będą aktualne w momencie oceny raportu/posiedzenia Rady Przejrzystości.

Rozdz. 4.2, str. 76;
Rozdz. 4.3, tab. 52 (str. 82);
Rozdz. 4.5.4-

Uwaga do obliczeń własnych Agencji „(...) zaprezentowano wyniki wnioskodawcy odnoszące się do wariantu, gdzie maksymalny czas terapii dla wszystkich leków łącznie ograniczony jest do 5 lat. Założenie takie jest prawidłowe dla interferonów, octanu glatirameru oraz fingolimodu, tym niemniej jednak zgodnie z programem lekowym proponowanym dla

W związku z tym w części ‘obliczenia własne

4.6, str. 90-92

Agencji' przedstawiono wyniki odnoszące się do wariantu, w którym czas terapii interferonami, octanem glatirameru oraz fingolimodem ograniczony jest do maksymalnie 5 lat,

Ocena opłacalności powinna być przeprowadzona w odniesieniu do praktyki klinicznej i nie powinna brać pod uwagę ograniczeń administracyjnych niewynikających bezpośrednio z przesłanek medycznych. Rada Przejrzystości w opinii nr 220/2012 z dnia 8 października 2012 r. jednoznacznie wypowiedziała się, że „zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne”. Jeżeli jednak taką analizę trzeba przeprowadzić, to ewentualne ograniczenia powinny być stosowane konsekwentnie dla wszystkich porównywanych opcji, tym bardziej jeżeli nie zostały ustalone jako optymalne, tj. maksymalizujące opłacalność.

Wyniki wariantu „Obliczenia własne Agencji – rozdział 4.5.4” wygenerowane w oparciu o model przygotowany przez Wykonawcę powinny być traktowane z dużą ostrożnością ze względu na poważne ograniczenia metodologiczne i praktyczne, a ewentualne wnioski wyciągane wyłącznie w połączeniu z analizą wyników dla identycznych warunków administracyjnych dla porównywanych leków. Wynika to z faktu, że model oblicza efekty zdrowotne i koszty przy założeniu braku ograniczenia długości terapii lub ograniczenia długości terapii 5 lat dla pojedynczego porównywanego leku.

Rozdz. 4.2, str. 72-73

także: Rozdz. 4.6., str. 91
Rozdz. 4.5.1. str. 85

Uwaga do sformułowania „Dodatkowo z powodu zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (...) dla populacji SOT wnioskodawca dokonał oszacowania (...) CUR.”

Wnioskodawca uważa, iż w rozważanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Stosowna argumentacja została przedstawiona w aneksie do analizy ekonomicznej. Oszacowania o których mowa (CUR, odpowiednie ceny progowe dla populacji SOT) dokonane zostały w odpowiedzi na pismo Ministra Zdrowia dotyczące zgodności analiz z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych. Obliczenia te stanowią tylko i wyłącznie uzupełnienie głównej analizy, dokonane na prośbę Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Rozdz. 4.5.2, str. 87

Uwaga do sformułowania „W tabeli poniżej (tab. 61) przedstawiono cenę zbytu netto jednego opakowania natalizumabu, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego współczynnika CUR komparatorów w populacji SOT (...) najniższym współczynnikiem CUR w populacji SOT cechowała się terapia BSC (...)”

Komparatory w populacji SOT uwzględnione w analizie ekonomicznej były aktualne na dzień złożenia wniosku. W kolejnych miesiącach – od października do grudnia 2012 roku – w związku ze zmianami w programie lekowym dla stwardnienia rozsianego i stworzeniem nowego programu lekowego dla fingolimodu, niektóre komparatory w analizie przestały być aktualne – co kilkakrotnie zostało zauważone i podkreślone przez analityków AOTM w analizie weryfikacyjnej. Wskazano tym samym, iż „FNG staje się najlepszym komparatorem w populacji SOT” (str. 73 AWA). Wobec powyższego, przy wyznaczaniu ceny zbytu netto jednego opakowania natalizumabu, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego współczynnika CUR komparatorów w populacji SOT, konsekwentnym postępowaniem jest rozważenie wyłącznie fingolimodu jako komparatora dla natalizumabu w SOT. Ceny progowe dla SOT powinny zatem zostać wyznaczone wyłącznie na podstawie porównania z fingolimodem, który jest aktualnie jedyną opcją terapeutyczną w tej populacji..

Cef

Rozdz. 5.1, str. 94	<p>Uwaga do sformułowania „Informacje podane przez autorów (...) są niejednoznaczne. W tekście autorzy podają następującą informację: (...) w ramach badań klinicznych natalizumabem leczonych jest [] osób. (...) z danych umieszczonych w tabeli pod tekstem wynika, że w badaniach klinicznych natalizumab przyjmują [] osoby.”</p> <p>Przedstawione informacje w raporcie HTA są prawidłowe. Interpretując je należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu z randomizacją, gdzie podano łączną liczbę pacjentów, którzy mają zostać włączeni do badania <u>połowa</u> pacjentów powinna otrzymywać placebo.</p>
---------------------	---

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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.

⁵ 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)