

Agencja Oceny Technologii Medycznych

Sekretariat

2014-11-27

lp. z kontr.wpl..... 6320

ilość załączników .....

pcupis .....



**Pan**  
**Dr n. med. Wojciech J. Matusiewicz**  
**Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Warszawa, dn. 27.11.2014

**BHP/EA/AOTM-13/2014**

Bayer Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 158  
02-326 Warszawa

*Szanowny Panie Prezesie*

Sebastian Schubert  
sebastian.schubert@bayer.com  
Tel.: +48 22 6723949  
Fax.: +48 22 5723907

W imieniu firmy Bayer Sp. z o.o. w załączeniu przekazuję uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-30/2014 dotyczącej oceny leku:

Sąd Rej. dla m.st. Warszawy  
XII Wydział Gospodarczy  
KRS 0000035338  
NIP 526-00-19-088  
Kapitał zakładowy 151.339.000 zł

- Tecfidera (fumaran dimetylu) 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 14 kapsulek w blistrach, kod EAN 0646520415445,
  - Tecfidera (fumaran dimetylu) 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 56 kapsulek w blistrach, kod EAN 0646520415452
- we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35),

Bank Handlowy w Warszawie S.A.  
ul. Senatorska 18  
00-923 Warszawa  
sort code 10301508 SWIFT CITIPLPX  
91 10301508 0000000500642009 (PLN)  
50 10301508 0000000500642068 (EUR)

wraz z deklaracją konfliktu interesów.

*Z poważaniem,*

Sebastian Schubert  
Dyrektor Działu Market Access  
Bayer Sp.z o.o.

mBank S.A.  
Al. Jerozolimskie 174  
02-486 Warszawa  
sort code 11400000 SWIFT BREXPLPW  
74 11401010 0000307135001001 (PLN)

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

**Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:**

<b>Numer:</b>	AOTM-OT-4351-30/2014
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: • Tecfidera (fumaran dimetylu) 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 14 kapsułek w blistrach, kod EAN 0646520415445, • Tecfidera (fumaran dimetylu) 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 56 kapsułek w blistrach, kod EAN 0646520415452 we wskazaniu: <i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)</i>

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 przelać 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 AOTM<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja konfliktu 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:**

Sebastian Schubert.....

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

- Tecfidera (fumaran dimetylu) 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 14 kapsułek w blistrach, kod EAN 0646520415445,
- Tecfidera (fumaran dimetylu) 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 56 kapsułek w blistrach, kod EAN 0646520415452

we wskazaniu: *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)*

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,~~

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

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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 innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinię 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 pożyciu<sup>4</sup>, 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 spożywcym 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;”*

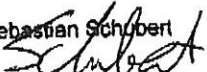
*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

Ja, Sebastian Schubert, niniejszym oświadczam, iż wykonuję czynności zarobkowe dla firmy Bayer Sp. z o.o., będącej przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego dla leku Betaferon; Interferonum beta-1b; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 300 mcg; 15 zest.; kod EAN: 5909990619375, na podstawie umowy o pracę.

<sup>4</sup> niepotrzebne skreślić

Jednocześnie oświadczam, iż ani ja ani żaden członek mojej rodziny nie posiada żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani osobami, którym zlecono przygotowanie analizy weryfikacyjnej, ani z ich małżonkami, 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.).

Sebastian Schubert  


Head of Market Access  
Bayer HealthCare Pharmaceuticals  
Bayer sp. z o.o.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ 24.11.2016r.

## 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 pozostają 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.).

Sebastian Schubert  


Head of Market Access  
Bayer HealthCare Pharmaceuticals  
Bayer sp. z o.o.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ 24.11.2016r.

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Strona 25, tabela 11	Przy wydaniu rekomendacji i uznaniu wyższej skuteczności fumaranu dimetylu nad octanem glatirameru należy wziąć pod uwagę fakt, iż niezależna metaanaliza (niefinansowana przez Biogen Idec) <i>Kawalec 2014</i> , wykazała, iż fumaran dimetylu w dawce zalecanej w CHPL (240 mg dwa razy dziennie) nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w obniżeniu odsetka pacjentów z rzutem choroby w ciągu 2 lat.
Strona 31, tabela 13; strona 40-44	<p>Poważnym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest wykazanie wyższej skuteczności fumaranu dimetylu nad octanem glatirameru na podstawie jedynego badania CONFIRM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci stosujący octan glatirameru w porównaniu do ramienia z fumaranem dimetylu nie byli zaślepieni, co można uznać za błąd metodyczny badania, który zgodnie z literaturą może przeszacowywać oceniane parametry w kierunku wykazania wyższej skuteczności interwencji nawet o 17%.</li> <li>• Badanie to nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnicy w skuteczności pomiędzy fumaranem dimetylu a octanem glatirameru – przeprowadzone porównanie miało jedynie charakter eksploracyjny.</li> </ul> <p>Poważnym ograniczeniem jest również wnioskowanie o wyższej skuteczności fumaranu dimetylu nad interferonami beta z uwagi na powyższe oraz na fakt, iż nieuprawnionym było dokonanie porównania pośredniego z udziałem heterogenicznych badań w ramach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki chorych,</li> <li>• różnych okresów obserwacji,</li> <li>• różnych definicji punktów końcowych.</li> </ul>
Strona 72, tabela 35	<p>HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych w uzasadnieniu swojej rekomendacji napisała:</p> <p>„w porównaniu z innymi metodami aktywnego leczenia RRMS, leczenie fumaranem dimetylu nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści”.</p> <p>PBAC, australijska agencja oceny technologii medycznych odrzuciła propozycję włączenia fumaranu dimetylu na listę leków refundowanych, na podstawie założenia wyższej skuteczności względem interferonów beta i octanu glatirameru – rekomendowała finansowanie na podstawie analizy minimalizacji kosztów.</p>
Strona 47	<p>Tecfidera to lek stosunkowo krótko obecny na rynku i z tego powodu bezpieczeństwo jego stosowania, jak zawsze w przypadku nowo wprowadzanych terapii, powinno być przedmiotem szczególnej uwagi. W tej sytuacji bardzo istotne są informacje dotyczące możliwego związku leczenia lekiem Tecfidera z występowaniem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, wspomniane w analizie weryfikacyjnej AOTM. Informacja na temat pierwszego śmiertelnego przypadku PML w trakcie stosowania leku Tecfidera została opublikowana na stronach EMA 7.11.2014 (<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/11/news_detail_002206.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/11/news_detail_002206.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1</a>), a zatem należy ją uznać za zweryfikowaną. W związku z tym, jakkolwiek ostateczne stanowisko EMA odnośnie strategii postępowania odnośnie omawianego ryzyka nie jest jeszcze znane, jak się wydaje zasadnym byłoby wprowadzenie przynajmniej badań przesiewowych i kontrolnych w kierunku rozwoju PML pod postacią badań na obecność przeciwciał przeciw wirusowi JCV przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, oraz celowanej kontroli poziomu limfocytów.</p>
Strona 53, strona 67	<p>Należy podkreślić, iż fumaran dimetylu w analizie ekonomicznej nawet przy cenie z RSS okazał się droższy od leków dotychczas stosowanych w pierwszej linii uwzględniając jedynie ceny oficjalne z obwieszczenia. Dla niektórych komparatorów funkcjonują obecnie mechanizmy podziału ryzyka, a tym samym koszty inkrementalne dla płatnika publicznego po wprowadzeniu do refundacji fumaranu dimetylu mogą okazać się znacznie wyższe po wzięciu pod uwagę tych umów podziału ryzyka.</p>

Uwaga ogólna.	W porównaniu do interferonów beta oraz octanu glatirameru, dla których dostępne są badania z kilkunastoletnim okresem obserwacji, dla fumaranu dimetylu brak jest badań długookresowych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, wobec czego wydaje się, że byłoby zasadnym wprowadzenie przynajmniej badań przesiewowych i kontrolnych w kierunku rozwoju PML pod postacią badań na obecność przeciwciał przeciw wirusowi JCV przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, oraz celowanej kontroli poziomu limfocytów.
------------------	--

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>5</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Jak dla AWA.

\* 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
	Jak dla AWA.

\* 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
	Jak dla AWA.

\* 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
	Brak uwag.

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

<sup>5</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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)