



**PRODUKT LECZNICZY TYSABRI® (NATALIZUMAB PODAWANY  
PODSKÓRNIE) W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI  
PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, październik 2021

**Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej i Analizy Ekonomicznej w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.41.2021.TG.6) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod EAN: 05713219560252, stosowanego w ramach**

**Uwagi AOTMiT:**

**I. W ramach Analizy Klinicznej (AK):**

- 1) *AK nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: wskaźniki zapadalności i rozpowszechnienia podano dla stwardnienia rozsianego ogółem bez odniesienia się do postaci choroby.*

**Odpowiedź:**

W uzupełnionej wersji AK, w rozdziale 3 podano wskaźniki zapadalności i rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego, w tym postaci RRMS (rzutowo-remisyjnej), stanowiącej przedmiot analiz.

- 2) *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: publikacja Trojano 2015, którą wykluczono z analizy ze względu na „brak dostępu do pełnej treści abstraktu” jest dostępna pod adresem internetowym <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.12805>.*

**Odpowiedź:**

W uzupełnionej wersji AK, uwzględniono znajdujący się dotychczas w referencjach wykluczonych abstrakt Trojano i wsp. 2015 (pod numerem referencji [3]), do którego Agencja odnalazła pełny tekst (abstrakt w formie pdf). W związku z powyższym dokonano także korekty diagramu PRISMA. Wspomniany abstrakt konferencyjny stanowi jednakże dodatkową referencję do włączonego i opisanego w ramach AK badania o akronimie REFINE i nie zawiera żadnych dodatkowych czy nowszych wyników, względem danych już zwartych w analizie, a opisanych na podstawie publikacji głównej oraz opracowania Global Value Dossier.

- 3) *Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej lub wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. A Rozporządzenia)*

Wyjaśnienie: nie podano takiej informacji dla nieopublikowanego badania NCT03689972.

**Odpowiedź:**

Na stronach rejestrów badań klinicznych [ref. 49 i 51] oraz w abstrakcie z metodyką badania [referencja nr 50, Foley i wsp. 2020] nie przedstawiono wprost informacji na temat testowanej hipotezy (*superiority* czy *non-inferiority*) w badaniu nieopublikowanym NCT03689972; ponadto projekt badania, zakładający porównanie dwóch sposobów dawkowania natalizumabu utrudnia wnioskowanie na temat przyjętej hipotezy. W uzupełnionej wersji AK, w rozdziale 15.6 (tabela 37) poświęconym badaniom nieopublikowanym dodano zapis o braku informacji na temat testowanej hipotezy we wspomnianym badaniu NCT03689972.

- 4) *Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia)*

Wyjaśnienie: nie podano takiej informacji dla badań nieopublikowanych: NCT02142192, NCT03689972.

**Odpowiedź:**

Dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów uczestniczących w nieopublikowanym badaniu:

- NCT03689972 zamieszczono w rozdziale 15.6 (tabela 39) na podstawie dotychczas wykluczonego abstraktu Foley i wsp. 2020 [ref nr 50] - w abstrakcie nie przedstawiono danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, a jedynie kluczowe dane dotyczące metodyki oraz charakterystyki wyjściowej dotychczas zrekrutowanych pacjentów;
- NCT02142192 zamieszczono w rozdziale 15.6 (tabela 38) na podstawie szczytkowych danych ze strony rejestru badań klinicznych [ref nr 48].

- 5) *Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia informację na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: nie podano takiej informacji dla badań nieopublikowanych: NCT02142192, NCT03689972.

**Odpowiedź:**

W badaniu NCT03689972 nie przedstawiono informacji na temat osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, ponieważ jest ono nadal w toku (w referencji nr 50, Foley i wsp. 2020 podano jedynie, że zrandomizowano 487 pacjentów). W przypadku przerwanej decyzją sponsora, nieopublikowanego badania NCT02142192, w zaktualizowanej wersji AK, w rozdziale 15.6, w tabeli 37, uzupełniono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania na podstawie danych ze strony rejestru badań klinicznych.

6) *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wszystkich 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).*

*Wyjaśnienie: nie podano wyników w postaci tabelarycznej dla „profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego natalizumabu sc” z badania REFINE (rozdział 5.1.3. w AK wnioskodawcy).*

**Odpowiedź:**

Z uzupełnionej wersji AK, wymienione przez Agencję wyniki przedstawiono również w postaci tabelarycznej (rozdział 5.1.3, tabela 16).

**II. W ramach Analizy Ekonomicznej (AE):**

1) *Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: AE nie zawiera zestawienia efektów zdrowotnych porównywanych interwencji z obu przedstawionych w AK randomizowanych badań DELIVER i REFINE. Zestawiono wyniki zdrowotne tylko z badania REFINE (tabela 7, rozdz. 4.1 AE wnioskodawcy).*

**Odpowiedź:** Mając na uwadze fakt, że wszystkie dostępne informacje na temat wyników zdrowotnych porównywanych opcji terapeutycznych (natalizumab SC vs natalizumab IV) przedstawiono w Analizie klinicznej wnioskodawcy, w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono wyłącznie najważniejsze i najbardziej wiarygodne wyniki zdrowotne – dane z badania REFINE cechującego się znacznie wyższą liczebnością uczestników niż badanie DELIVER (99 pacjentów vs 24 pacjentów, z czego dane dotyczące skuteczności klinicznej dostępne były zazwyczaj wśród 9 pacjentów stosujących natalizumab SC i 10 pacjentów stosujących natalizumab IV). Poniżej przedstawiono zaktualizowaną tabelę 7. z rozdziału 4.1. Analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 7. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych (odnośnie podstawowych punktów końcowych ocenianych w referencyjnych badaniach klinicznych).

	Natalizumab SC	Natalizumab IV	Różnica
<b>Badanie REFINE [74]</b>			
Średnia łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI	0,02 (SD 0,151; n=44)	0,23 (SD 1,262; n=52)	-0,21 (95% CI: -0,50 do 0,06); p>0,05
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI	0% (0 z 44)	2% (1 z 52)	-2%, p>0,05 (Peto OR = 0,16; 95% CI: 0,003 do 3,06)
Roczny wskaźnik rzutów	0,08	0,07	0,01; p>0,05
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby	9% (4 z 44)	8% (4 z 52)	1%, p>0,05 (RR = 1,18; 95% CI: 0,34 do 4,10)
Odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi	9% (4 z 45)	13% (7 z 54)	-4%, p>0,05 (RR=0,69; 95% CI: 0,30 do 1,56)
<b>Badanie DELIVER [72] (SC: 9 pacjentów, IV: 10 pacjentów)</b>			
Stopień niepełnosprawności oceniony za pomocą skali EDSS – średnia (SD), wejściowo	3,2 (1,4)	4,0 (1,5)	-0,53 [-1,17;0,12]
Stopień niepełnosprawności oceniony za pomocą skali EDSS – średnia (SD) po 32 tygodniach leczenia	2,6 (1,0)	4,1 (1,4)	-1,17 [-1,86; -0,48] p<0,05
Stan funkcjonalny oceniony za pomocą skali MSCF – średnia (SD), wejściowo	0,5 (0,4)	0,4 (0,4)	0,24 [-0,40; 0,88] p>0,05
Stan funkcjonalny oceniony za pomocą skali MSCF – średnia (SD) po 32 tygodniach leczenia	0,5 (0,4)	0,4 (0,6)	0,19 [-0,45; 0,82] p>0,05
Nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów	0,38	0,00	0,38, p<0,05
Zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą SDMT po 32 tygodniach leczenia	55,4 (8,2)	49,2 (9,1)	0,68 [0,03; 1,34] p<0,05
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, kontrast 2,5% po 32 tygodniach leczenia	35,8 (8,6)	26,3 (13,0)	0,81 [0,15; 1,47] p<0,05
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, kontrast 1,25% po 32 tygodniach leczenia	26,7 (9,4)	18,3 (12,4)	0,72 [0,06; 1,38] p<0,05
Ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS po 32 tygodniach leczenia	80,2 (14,0)	71,9 (13,4)	0,58 [-0,07;1,23] p>0,05
Zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tygodniach względem wartości wyjściowych po 32 tygodniach leczenia	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0 [-0,64; 0,64] p>0,05
Obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem po 32 tygodniach leczenia	0	0	-

2) *Analiza podstawowa nie zawiera zestawień tabelarycznych wartości, 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 5 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: AE nie zawiera wartości CER, a w konsekwencji wartości na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej oraz CER dla refundowanego komparatora oraz ceny, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER.*

**Odpowiedź:** Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.4. Analizy ekonomicznej techniką analityczną adekwatną dla rozważanego problemu decyzyjnego była analiza minimalizacji kosztów. Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Niemniej jednak ze względu na technikę analityczną nie przedstawiono bezpośrednio oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją. Mając na uwadze taką samą skuteczność porównywanych opcji leczenia (natalizumab SC vs natalizumab IV), czyli mianownik CER-u, wnioski i wyniki określone na podstawie punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] są takie same jak wnioski i wyniki dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów. Tym samym ustalono, że w analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba QALY w przypadku obydwu porównywanych technologii):

- cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia jest taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia;
- komparator o najniższym CER jest komparatorem o najniższym koszcie.

Jednoznacznie wykazano, że w przypadku analizy minimalizacji kosztów dla wnioskowanej technologii względem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej w celu otrzymania wniosków zgodnych nie jest konieczne wprowadzenie dodatkowych parametrów niepewnych w celu kalkulacji CER.

3) *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).*

*Wyjaśnienie: AE nie zawiera wartości CER, a w konsekwencji nie opisano założeń, na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej oraz CER dla refundowanego komparatora oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER.*

**Odpowiedź:** Zgodnie z odpowiedzią na uwagę 2. do analizy ekonomicznej wnioskodawcy, w ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono kalkulacji CER-ów, ale wyjaśniono i udowodniono (por. rozdział 3.4. analizy ekonomicznej wnioskodawcy) brak potrzeby kalkulacji tego parametru dla

rozważanego problemu decyzyjnego, mając na uwadze uzyskanie takich samych wyników i wniosków z analizy jak zgodnie z zapisami §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia.

- 4) *Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: - z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: AE nie zawiera oszacowań współczynnika CER dla technologii wnioskowanej w wariancie z uwzględnieniem i w wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS, oraz AE nie zawiera oszacowania ceny, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi komparatora o najniższym CER, w wariancie z uwzględnieniem i w wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS.*

**Odpowiedź:** Zgodnie z odpowiedzią na uwagę 2. do analizy ekonomicznej wnioskodawcy, w ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono kalkulacji CER-ów, ale wyjaśniono i udowodniono (por. rozdział 3.4. analizy ekonomicznej wnioskodawcy) brak potrzeby kalkulacji tego parametru dla rozważanego problemu decyzyjnego, mając na uwadze uzyskanie takich samych wyników i wniosków z analizy jak zgodnie z zapisami §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia.

- 5) *Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust.6 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: AE nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanego komparatora.*

**Odpowiedź:** Zgodnie z odpowiedzią na uwagę 2. do analizy ekonomicznej wnioskodawcy, w ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono kalkulacji CER-ów, ale wyjaśniono i udowodniono (por. rozdział 3.4. analizy ekonomicznej wnioskodawcy) brak potrzeby kalkulacji tego parametru dla rozważanego problemu decyzyjnego, mając na uwadze uzyskanie takich samych wyników i wniosków z analizy jak zgodnie z zapisami §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia.

- 6) *Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W AE nie przedstawiono wartości CER i jednocześnie nie przedstawiono „ceny progowej”, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER.*

**Odpowiedź:** Zgodnie z odpowiedzią na uwagę 2. do analizy ekonomicznej wnioskodawcy, w ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono kalkulacji CER-ów, ale wyjaśniono i udowodniono (por. rozdział 3.4. analizy ekonomicznej wnioskodawcy) brak potrzeby kalkulacji tego parametru dla rozważanego problemu decyzyjnego, mając na uwadze uzyskanie takich samych wyników i wniosków z analizy jak zgodnie z zapisami §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia.

Wykazano, że cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia jest taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia.

7) *Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanego przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust.9 pkt 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych (odrębnie).*

**Odpowiedź:** Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.4. Analizy ekonomicznej techniką analityczną adekwatną dla rozważanego problemu decyzyjnego była analiza minimalizacji kosztów. W ramach analizy wrażliwości nie testowano parametrów i założeń mających wpływ na wyniki zdrowotne pacjentów z wnioskowanej populacji. Tym samym zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przedstawiono wyłącznie wyniki „kosztowe” analizy, przyjmując brak zmian wyników zdrowotnych w trakcie realizacji każdego scenariusza analizy wrażliwości. Uznano tym samym, że wyniki zdrowotne raportowane w analizie podstawowej (przedstawiono dane z badań klinicznych – por. odpowiedź na uwagę 1. do analizy ekonomicznej) dotyczą również każdego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

### **III. W ramach wskazania źródeł danych:**

1) *Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W przypadku bibliografii w AE i BIA jest szereg pozycji, do których nie ma odniesienia w tekście (w AE m. in. poz. 36, 38, 39, 42, 43, 46, 48-50, 53-63, 71, 73 i 87, w BIA m. in. poz. 31-33, 38, 39, 42-46, 49-51, 63, 71, 77-86).*

**Odpowiedź:** § 8. pkt 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia odnosi się do konieczności wykazania wszystkich źródeł danych uwzględnionych w analizach, co zostało poczynione. W analizie ekonomicznej (AE) i analizie wpływu na budżet (BIA) nie pominięto żadnego źródła danych i poprawnie raportowano każde ze źródeł uwzględnionych w poszczególnych analizach. Natomiast zgodnie z tekstem



„wyjaśnienia”, uwaga Agencji odnosi się do przedstawienia źródeł, do których nie ma odniesienia w tekście poszczególnych raportów. Na podstawie powyższego należy uznać, że raporty z AE i BIA spełnia wymogi opisane w § 8. pkt 1 Rozporządzenia. Obecność dodatkowych referencji bibliograficznych wynika wyłącznie z faktu, iż stworzono jedną listę bibliograficzną do obydwu części ekonomicznych HTA. Zarówno raport z AE jak i raport z BIA zawiera taką samą listę pozycji bibliograficznych, mając na uwadze, iż znaczna część źródeł danych pokrywa w tych raportach i wspólna lista powinna ułatwić weryfikację i identyfikację źródeł danych zarówno wnioskodawcy jak i analitykom Agencji. Powyższe wynika również z faktu, iż analitykom Agencji przedłożono model zawierający łącznie AE i BIA.

Co więcej, w wykazie przedstawiono również listę źródeł danych, które zostały sprawdzone i analizowane pod kątem:

- identyfikacji kategorii kosztu różniącego porównywane schematy leczenia (referencje 38 i 39 przy ocenie kosztu leków nierefundowanych, jeżeli stanowiłyby kategorię kosztu różniącego oraz referencję 71 przy ocenie kosztu diagnostyki w programie lekowym, jeżeli stanowiłyby kategorię kosztu różniącego),
- walidacji danych sprzedażowych leków refundowanych z uchwał Rady NFZ czy próby identyfikacji i oceny historycznego kosztu leków refundowanych (np. referencje: 42, 43, 46, 49, 63).

Wykaz referencji bezpośrednio referowanych w poszczególnych raportach przedstawiono poniżej.

**Tabela 1. Pozycje bibliograficzne uwzględnione w części ekonomicznej HTA.**

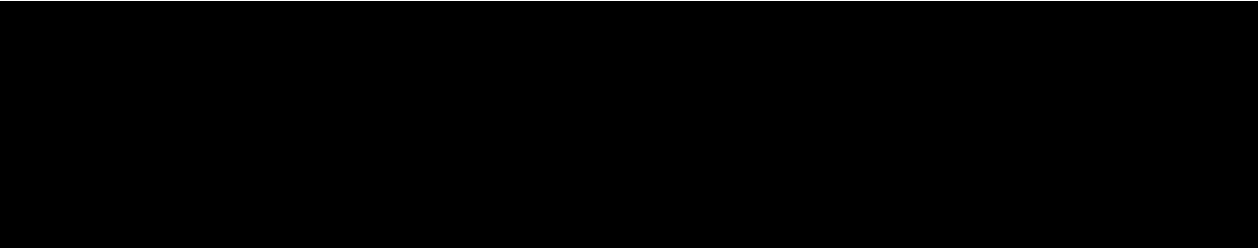
Nr	Zakres referowania
1 – 30	AE i BIA
31 – 33	AE
34 – 35	AE i BIA
36	BIA
37	AE i BIA
38 – 39	Próba identyfikacji kategorii kosztu różniącego w AE
42 – 43	Walidacja danych NFZ w BIA i kosztu leków w AE i BIA
45	AE
46	Walidacja danych NFZ w BIA i kosztu leków w AE i BIA
47	AE i BIA
48	BIA
49	Walidacja danych NFZ w BIA i kosztu leków w AE i BIA
50	BIA
51	AE
52 – 62	BIA
63	Walidacja danych NFZ w BIA i kosztu leków w AE i BIA
64 – 70	AE i BIA
71	Próba identyfikacji kategorii kosztu różniącego w AE
72	AE i BIA
73	BIA
74 – 76	AE i BIA
77 – 86	AE
87	BIA

2) *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W BIA powołano się na „dane Biogen (własne prognozy Wnioskodawcy)” m. in na str. 7, 21 czy Rysunek 10 str. 30, które wykorzystano w szacowaniu populacji, czy jako wariant w analizie wrażliwości (wariant Biogen). Zgodnie z Rozporządzeniem wymagane jest podanie źródeł informacji zawartych w analizach. Źródła nie wskazano w bibliografii BIA. Ponadto na s. 20 w AK podano informację, że “w trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi [...]”. Wymogiem jest podanie imion i nazwisk ekspertów.*

**Odpowiedź:** Analizę wpływu na budżet (BIA) przeprowadzono z uwzględnieniem dwóch wariantów („populacyjny” i „rynkowy”), które zostały szczegółowo opisane w raporcie BIA wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości oraz do weryfikacji wyników wariantów „populacyjnego” oraz



Na uwagę zasługuje, że wariant własny wnioskodawcy zbieżny był z wariantem „rynkowym” BIA. Wariant ten został przedstawiony analitykom Agencji wyłącznie w celu przedstawienia pozytywnego wyniku walidacji obliczeń przedstawionych w raporcie BIA wnioskodawcy (analizy przeprowadzone niezależnie i różniące się źródłem danych – dane NFZ vs dane wewnętrzne wnioskodawcy – pozwalają uzyskać bardzo zbliżone wyniki prognozowanej sprzedaży natalizumabu).

Analiza kliniczna (AK) zawierała nieprecyzyjne wskazanie źródeł informacji wykorzystanych w procesie identyfikacji badań klinicznych – proces wyszukiwania bezpośrednio konsultowano z przedstawicielami wnioskodawcy.