

**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.4231.41.2021
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD10 G35)”, zlecenie nr 123/2021 w BIP Agencji.

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

**W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:** .....Agnieszka Głowacka.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD10 G35)”,.

<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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 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, Agnieszka Głowacka, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Biogen Poland Sp. z o.o., będącej wnioskodawcą dla niniejszego wniosku, na podstawie umowy o pracę na stanowisku Market Access Manager.....

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....5 listopad 2021 r. Agnieszka Głowacka.....

**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**

.....5 listopad 2021 r. Agnieszka Głowacka .....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdział 4.1.3.2., str. 26	<p><i>Dotyczy dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez Analityków Agencji tj. brakiem oceny jakości życia w badaniach.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> W badaniu DELIVER oceniano ogólne samopoczucie pacjentów w wizualnej skali analogowej (VAS). Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT DELIVER analiza wykazała, że stosowanie natalizumabu SC w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (<math>p &gt; 0,05</math>) w zakresie ogólnego samopoczucia pacjentów, ocenianego w skali VAS.</p>
Rozdział 4.1.3.2., str. 26 oraz rozdział 13, str. 74.	<p><i>Dotyczy dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez Analityków Agencji – różnic pomiędzy kryteriami włączenia do badań DELIVER i REFINE a programem lekowym oraz zidentyfikowanej niezgodności analizy klinicznej względem wytycznych HTA (pkt. 3.1.3), tj. populacja w badaniach klinicznych tylko częściowo odpowiada populacji docelowej z wniosku.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie dostępne badania dla natalizumabu stosowanego podskórnie, wraz z omówieniem ich ograniczeń wynikających ze zdefiniowania populacji, co pozostaje zgodne w wytycznymi HTA. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 roku, w przytoczonym rozdziale 3.1.3. "W sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszcza się przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej", co uwzględniono i omówiono w analizie klinicznej.</p>
Rozdział 4.1.4., str. 26.	<p><i>Dotyczy dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez Analityków Agencji: „Populacja we włączonych badaniach nie obejmuje pacjentów w wieku od 12 do 17 rż włącznie, natomiast program lekowy przewiduje leczenie pacjentów od 12 rż.”.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Częstość występowania SM u dzieci szacuje się na 2,7-5%, w związku z tym udział w populacji docelowej pacjentów w wieku od 12 do 17 lat jest niski. Wyniki zidentyfikowanych badań REFINE i DELIVER wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego drogą podskórną względem natalizumabu podawanego dożylnie, w terapii pacjentów z RRMS. Aktualnie natalizumab w formie dożylniej jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.46 już od 12 roku życia – biorąc pod uwagę ww. zależności w zakresie porównywalnej efektywności dwóch form podania natalizumabu oraz dowody</p>

	<p>naukowe z zakresu efektywności klinicznej natalizumabu IV w subpopulacji pacjentów od 12 do 17 roku życia, dzięki którym lek ten uzyskał finansowanie ze środków publicznych w omawianej subpopulacji pacjentów, można spodziewać się porównywalnych efektów stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych.</p>
<p>Rozdział 5.3 tabela 41 strona 50</p>	<p><i>Dotyczy komentarza AOTMiT: Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia oraz W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono wyboru zestawu użyteczności.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> W związku z wyborem techniki analitycznej: analizy minimalizacji kosztów (CMA) nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia a także nie przedstawiono wyboru zestawów użyteczności.</p>
<p>Rozdział 13, str. 74.</p>	<p><i>Dotyczy raportowanej przez AOTMiT niezgodności analizy ekonomicznej względem wytycznych HTA: „<u>W ramach analizy wrażliwości nie testowano wariantu dotyczącego kosztu podawania natalizumabu SC</u>”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> W analizie ekonomicznej przyjęto koszt podawania natalizumabu SC na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN). Alternatywnym kosztem podawania tego leku w programie mógł być jedynie koszt hospitalizacji (na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”).</p> <p>W analizie wrażliwości <b>testowano</b> wysokość kosztu podawania natalizumabu SC (scenariusze DSA14, DSA15, DSA16, DSA17 i DSA18) uwzględniając różne odsetki wykorzystania świadczeń 5.08.07.0000004 i 5.08.07.0000001 na jedno podanie natalizumabu SC.</p> <p>Na uwagę zasługuje fakt, że ocena założeń analiz ekonomicznych uprzednio przedkładanych i zaakceptowanych przez AOTMiT wykazała, że dla leków podawanych podskórnie oraz doustnie wszystkie analizy zakładały koszt podawania takich leków na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 (por. m.in. referencje [64], [65], [66], [67], [68], [69] z analizy ekonomicznej). Tym samym uznano, że nie ma uzasadnionych wątpliwości odnośnie kosztu podawania natalizumabu SC.</p>
<p>Rozdział 13, str. 74.</p>	<p><i>Dotyczy raportowanej przez AOTMiT niezgodności analizy ekonomicznej względem wytycznych HTA: „<u>Dla poszczególnych kategorii kosztów nieróżniących nie przedstawiono uzasadnienia oraz założeń</u>”</i></p>

	<p><b>Odpowiedź:</b> Opierając się na wynikach analizy klinicznej (taka sama skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii) oraz mając na uwadze miejsce i sposób podawania obydwu postaci farmaceutycznych natalizumabu (zarówno postać SC jak i IV będzie podawana wyłącznie przez personel medyczny w szpitalu) uznano, że poza potencjalnymi kosztami związanymi z długością przebywania pacjenta w szpitalu oraz czasem personelu medycznego przeznaczonym na podawanie tych leków nie będą występować żadne inne koszty różniące. Analiza dostępnej literatury oraz zapisów Charakterystyki produktu leczniczego Tysabri nie pozwoliły zidentyfikować innych potencjalnych kosztów różniących porównywane postacie farmaceutyczne natalizumabu.</p>
Rozdział 13, str. 74.	<p><i>Dotyczy raportowanej przez AOTMiT niezgodności analizy ekonomicznej względem wytycznych HTA: „Nie oszacowano współczynnika dyskontynuacji leczenia dla natalizumabu”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w standardowej jednostce czasu (rok) i w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego przez cały wybrany okres.</p> <p>Analizowane technologie lekowe (natalizumab SC i natalizumab IV) podawane są przez cały okres leczenia w takiej samej dawce i po takich samych interwałach (np. nie ma etapu indukcji i podtrzymania leczenia) i te warunki stosowania leków uzasadniły możliwość przeprowadzenia CMA bez uwzględnienia dyskontynuacji leczenia. Na uwagę zasługują fakt, iż uwzględnienie ryzyka dyskontynuacji leczenia związane byłoby z dodatkowymi założeniami analizy, tj. raportowany koszt nie byłby rocznym kosztem bez względu na moment rozpoczęcia leczenia, a wyłącznie kosztem w ściśle zdefiniowanym okresie leczenia (najczęściej w 1. roku leczenia). Natomiast przedstawione w analizie koszty można dostosować zarówno do pacjentów leczonych przez np. 7 miesięcy (mnożąc przez 7/12) jak i pacjentów leczonych np. 4 lata (mnożąc przez 4). Tym samym spełniają zapisy Wytycznych w pełnym zakresie – stanowią „jednostkową długość horyzontu czasowego” (rozdział 4.3. Wytycznych HTA).</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer*	Uwagi
--------	-------

<sup>6</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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

\* 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>

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

