

**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.4231.12.2022
<b>Tytuł:</b>	Tysabri (natalizumab) w postaci podskórnej w leczeniu stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35)

*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:

Tysabri (natalizumab) w postaci podskórnej w leczeniu stwardnienia rozsianego (ICD 10 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 upublicznionym 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.

---

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

*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.

.....  
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....12 maja 2022 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**

.....12 maja 2022 r. Agnieszka Głowacka.....

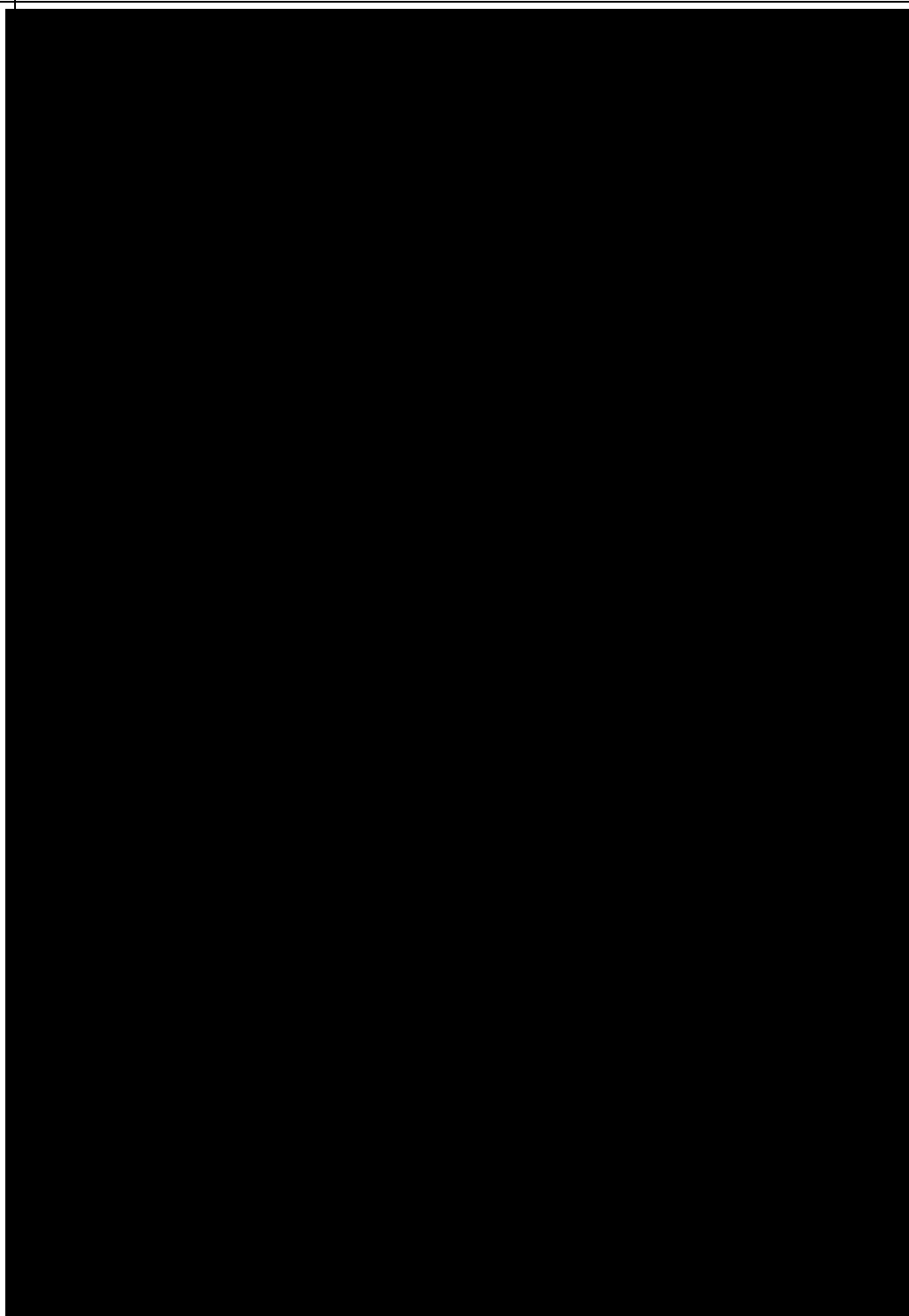
## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdział 3.1.2.3, str. 15	<p>Niższy koszt wskazany przez Analityków wynika z faktu, że lek jest stosowany również <i>off label</i> raz na 6 tygodni zamiast raz na 4 tygodnie. W raporcie HTA przyjęto konserwatywnie dawkowanie zgodne z CHPL, jednak w czasie pandemii COVID-19 dawkowanie raz na 6 tygodni było u części chorych preferowane. W związku z powyższym nie jest zasadne stwierdzenie, że oferowany RSS jest nie atrakcyjną propozycją cenową, gdyż w rzeczywistej praktyce lek jest sprzedawany zgodnie ze wskazanym RSS, a niższy wyliczony koszt wynika z innej częstotliwości podania leku.</p>
Rozdział 4.1.4., str. 47 i str. 48.	<p><u>2. Dotyczy fragmentu odnośnie dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez Analityków Agencji „dostępne randomizowane badania kliniczne, porównujące bezpośrednio natalizumab z wybranymi komparatorami odnoszą się jedynie do porównania z interferonem beta-1a (Mazdeh 2018) w zakresie skuteczności. Nie odnaleziono prospektywnych badań bezpośrednio porównujących natalizumab z pozostałymi komparatorami (interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid)” oraz dodatkowego graniczenia analizy klinicznej wskazanego przez Analityków Agencji.</u></p> <p>Poza badaniem Mazdeh 2018, zidentyfikowano również przedwcześnie zakończone badanie RCT SURPASS, w którym uwzględniono bezpośrednie porównanie bezpieczeństwa stosowania natalizumabu z interferonem beta-1a a także z octanem glatirameru. Wyniki badania SURPASS wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy natalizumabem a komparatorami w zakresie niemal wszystkich punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.</p> <p>Pomimo braku badań prospektywnych, zidentyfikowano jednakże badania retrospektywne, uwzględniające porównanie bezpośrednio natalizumabu z komparatorami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie obserwacyjne Spelman 2016, w którym porównywano skuteczność natalizumabu względem komparatora zbiorczego (interferonu beta-1a, beta-1b i octanu glatirameru), w populacji w wysokim stopniu odpowiadającej założeniom dla zmodyfikowanego RES;</li> <li>• badanie obserwacyjne Prosperini 2017, w którym porównywano skuteczność natalizumabu względem interferonu beta, w populacji w wysokim stopniu odpowiadającej założeniom dla zmodyfikowanego RES.</li> </ul> <p>W obu ww. badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad komparatorami w zakresie: ARR i czasu do nawrotu</p>

	choroby (Spelmen 2016) a także braku nawrotów, zmniejszenia nasilenia niepełnosprawności (Prosperini 2017).																								
Rozdział 11, str. 80	<p>3. <u>Dotyczy stwierdzenia Agencji, że nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących natalizumab z fingolimodem.</u></p> <p>W dokumencie „TYSABRI® (natalizumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby- porównanie z lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.46” zidentyfikowano badanie RCT o akronimie REVEAL, uwzględniające bezpośrednio porównanie natalizumabu z fingolimodem. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad fingolimodem pod względem ARR, skumulowanego prawdopodobieństwa rzutów oraz redukcji zmian Gd+.</p>																								
Rozdział 5.2.2.	<p>4. <u>Dotyczy cen progowych przedstawionych przez AOTMiT</u></p> <div data-bbox="375 920 1406 1637" style="background-color: black; height: 320px; width: 100%;"></div> <p><b>Tabela. Progowe ceny zbytu netto (PLN) w wariantach z RSS.</b></p> <table border="1" data-bbox="391 1765 1394 2024"> <thead> <tr> <th>Perspektywa</th> <th>Vs Aubagio</th> <th>Vs Plegridy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Płatnik publiczny</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wspólna</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spółeczna</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th>Perspektywa</th> <th>Vs Avonex</th> <th>Vs Rebif 44</th> </tr> <tr> <td>Płatnik publiczny</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wspólna</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spółeczna</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Perspektywa	Vs Aubagio	Vs Plegridy	Płatnik publiczny			Wspólna			Spółeczna			Perspektywa	Vs Avonex	Vs Rebif 44	Płatnik publiczny			Wspólna			Spółeczna		
Perspektywa	Vs Aubagio	Vs Plegridy																							
Płatnik publiczny																									
Wspólna																									
Spółeczna																									
Perspektywa	Vs Avonex	Vs Rebif 44																							
Płatnik publiczny																									
Wspólna																									
Spółeczna																									

Perspektywa	Vs Copaxone/Remurel	Vs Tecfidera
Płatnik publiczny		
Wspólna		
Spoleczna		
Perspektywa	Vs Betaferon	Vs wszystkie, 2021
Płatnik publiczny		
Wspólna		
Spoleczna		

Rozdział 12



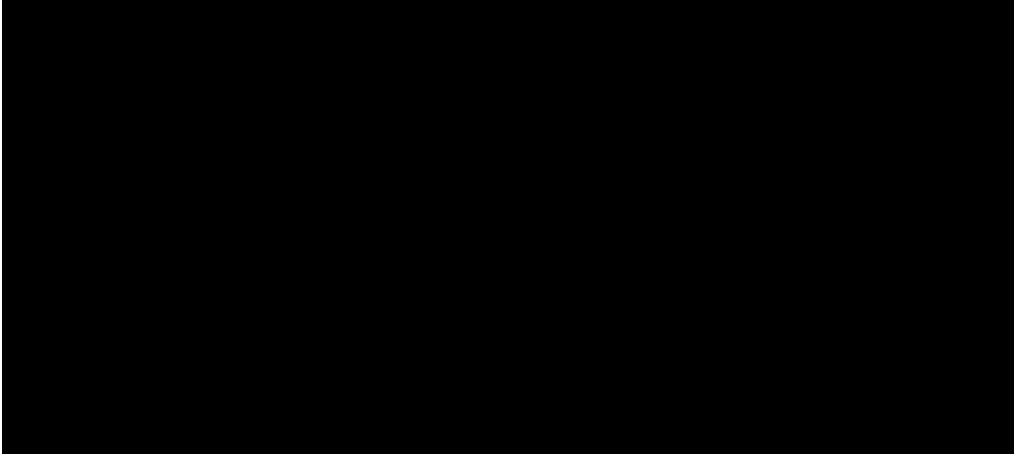
6. Dotyczy kalkulacji progowych cen zbytu netto zgodnych z art. 13 ust 3 ustawy

Należy zwrócić uwagę na następujące fakty:

- dostępne są dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną natalizumabu dożylnego nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi (badanie Mazdeh 2018; meta-analizy sieciowe);
- wnioskowana technologia (natalizumab podskórny) różni się od technologii refundowanej (natalizumab dożylny) postacią farmaceutyczną i drogą podawania;
- badania kliniczne DELIVER i REFINE wykazały, że efekt kliniczny natalizumabu nie zależy od postaci farmaceutycznej i drogi podawania (**ustalono, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnie jest tak samo skuteczne jak stosowanie natalizumabu podawanego dożylnie**);
- ponieważ nie wykazano przewagi klinicznej nowej drogi podawania/postaci farmaceutycznej natalizumabu, w myśl zapisów ustawy o refundacji uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii w tej samej grupie limitowej co aktualnie refundowany lek natalizumabu, co zostało potwierdzone m.in. przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej nr OT.4231.41.2021.

Rozdział  
5.2.2.

Na podstawie powyższego uznano, że dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną natalizumabu dotyczyć będą obydwu postaci farmaceutycznych tego leku – przyjęto, że zapisy ustawy o refundacji będą konsekwentnie traktować wnioskowaną technologię, tak samo przy zapisach dotyczących kwalifikacji do grupy limitowej jak i przy dostępności dowodów naukowych w myśl kryterium art. 13 ust 3.

<p>Rozdział 5.2.</p>	<p><u>7. Informacje z analizy ekonomicznej pominięte w AWA</u></p> <p>Rozpatrywana technologia medyczna stosowana jest w leczeniu przewlekłej choroby, która dotyka również osób w wieku produkcyjnym i w zaawansowanym stadium związana jest z wysokim obciążeniem opiekunów nieformalnych chorych.</p> <p>Koszty pośrednie stwardnienia rozsianego są bardzo wysokie i ich redukcja w wyniku realizacji odpowiedniego leczenia jest niezwykle istotna z punktu widzenia polskiego społeczeństwa. Świadczą o tym m.in. wyniki badań z Polski: Orlewska 2005, Szmurło 2014 i Selmaj 2017.</p> <p>Tym samym należy stwierdzić, że wyniki analizy z perspektywy społecznej stanowią najbardziej wiarygodny wariant analizy przedkładanej AOTMiT.</p> 
<p>Rozdział 6.3.1. oraz tabela 47. wiersze: 1., 4. 5., 6.</p>	<p><u>8. Dotyczy ograniczeń modelu BIA.</u></p> <p>Agencja wydaje się podważać założenia przeprowadzonych obliczeń liczebności populacji oraz obliczeń kosztowych BIA, wskazując na raportowane w analizie wnioskodawcy ograniczenia wykorzystanych w obliczeniach, dostępnych źródeł informacji.</p> <p>W obliczeniach wykorzystano źródła danych dotyczące praktyki klinicznej z Polski: dane NFZ w zakresie liczebności grup chorych leczonych w programie B.29.i programie B.46. oraz wyniki opublikowanej analizy indywidualnych danych pacjentów leczonych w tych programach w latach 2014 – 2017 (dane SMPT). Nie są dostępne bardziej wiarygodne źródła informacji dla warunków polskich.</p> <p>Sugerowane przez AOTMiT dane od ekspertów klinicznych wiązałyby się ze znacznie niższą wiarygodnością niż uwzględnione dane (na co AOTMiT często wskazuje przy analizach uwzględniających dane od ekspertów klinicznych).</p> <p>Uwzględnione źródła danych wykorzystywane były przy wszystkich analizach dotyczących leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego przedkładanych AOTMiT.</p>



	<p>W innych AWA (np. AWA nr OT.4231.41.2021, AWA nr OT.4231.57.2021) dane z badania dotyczącego pacjentów leczonych w latach 2014 – 2017 zostały uznane przez AOTMiT za wystarczająco wiarygodne.</p> <p>Co więcej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost wykorzystania bardziej skutecznych opcji od 2017 roku (w tym fumaranu dimetylu) może jedynie wpływać na zmniejszenie docelowej liczby pacjentów prezentowanych w analizach wnioskodawcy (mniejsze ryzyko dyskontynuacji w modelu farmakoepidemiologicznym niż określone na podstawie danych z lat 2014 – 2017 i wykorzystane w modelu);</li> <li>• poczyniono wszelkie starania w celu jak najdokładniejszego odzwierciedlenia struktury przyszłego rynku sprzedaży analizowanych leków (uwzględniono zarówno aktualne wykorzystanie leków jak i prognozowane); AOTMiT poza podważeniem tych założeń nie przedstawiła alternatywnego podejścia, które można byłoby zastosować w celu osiągnięcia danych w ujęciu całego kraju;</li> <li>• przedstawione przez AOTMiT dane NFZ (rozdział 3.3.2.) są zgodne z wynikami modelowania farmakoepidemiologicznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę, co potwierdza poprawność obliczeń analizy wpływu na budżet;</li> <li>• wnioskodawca nie ma możliwości określenia przyszłej aktywności konkurencyjnych podmiotów odpowiedzialnych za leki z programu B.46. i tym samym nie ma możliwości oceny czy, kiedy i przy jakiej cenie takie leki mogłyby być uwzględnione w leczeniu populacji docelowej. Brak możliwości przewidzenia momentu wprowadzenia nowych leków do refundacji w analizowanej grupie chorych oraz kosztu tych leków po rozszerzeniu zakresu wskazań objętych refundacją.</li> </ul>
<p>Rozdział 8, str. 75</p>	<p><u>9. Dotyczy łączenia programów lekowym</u></p> <p>Obecnie leki stosowane w leczeniu pacjentów z wysoką aktywnością choroby są refundowane w ramach programu B.46 w ośrodkach, które spełniają wyższe kryteria kontraktowania niż ośrodki realizujące program B.29. <b>Zapewnienia to wyższe bezpieczeństwo i właściwe monitorowanie terapii.</b> Niedawne doświadczenie odnośnie konieczności przeniesienia refundacji alemtuzumabu z programu B.29 do B.46 potwierdzają zasadność takiego podejścia. Ponadto zmiany w ramach programu B.46, czyli złagodzenie kryteriów w II linii leczenia <b>umożliwi poprawę dostępu do terapii, przy jednoczesnym kontrolowaniu budżetu płatnika publicznego.</b> W związku z powyższym sugerowane przez Agencję połączenie programów lekowych może mieć negatywny wpływ na bezpieczeństwo terapii jak i na budżet płatnika publicznego.</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

<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>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.)


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