

**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.4231.49.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zeposia w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

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 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:**

Katarzyna Pawluczyk – Dyrektor ds. Market Access Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.

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

.....

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

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....

<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 2022 r., poz. 463 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 2021, poz. 1285 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 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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.

.....

.....

.....

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

**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**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p><b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>Rozdział 5.3.1, Strona 60; Rozdział 5.3, Tabela 39; Rozdział 4.1.4 – Strona 38, 39</p>	<p>„Wątpliwości budzi zastosowanie techniki analizy minimalizacji kosztów [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] W ocenie Agencji bardziej zasadnym jest przedstawienie wyników analizy kosztów- użyteczności, z uwzględnieniem potencjalnie różnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii.”</p> <p>[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p><b>Odpowiedź:</b> W analizie Wnioskodawcy wykorzystano technikę minimalizacji kosztów zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w odpowiedziach na minimalne wymagania. Należy podkreślić, iż w przypadku leczenia indukcyjnego wykazano [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Tym samym, w zgodzie z wytycznymi AOTMiT, które stanowią, iż „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów” – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.</p>
<p>Rozdział 5.3.1, Strona 61</p>	<p>„Struktura oryginalnego modelu, na który nałożono dodatkowe arkusze podczas dostosowywania do warunków polskich, jest wysoce skomplikowana – stwierdzono przykładowo wielokrotne przenoszenie wyników, danych oraz</p>

	<p>funkcji wewnątrz i między arkuszami skoroszytu. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Dodatkowo, w trakcie uzupełnienia analiz w ramach wskazania niespełnienia wymagań minimalnych, jakie powinny spełniać analizy, ukryto część arkuszy mających znaczenie dla celów oceny walidacji modelu (silnik itp.). Powyższe wskazuje na ograniczoną transparentność przeprowadzonego modelowania.”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Podczas dostosowywania oryginalnego modelu do warunków polskich ukryto część niewykorzystanych arkuszy modelu ze względu na wysoce skomplikowaną strukturę modelu, na co zwrócili również uwagę analitycy Agencji. Ukrycie niewykorzystanych arkuszy pozwala uniknąć sytuacji, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdział 5.3.2, Strona 61; Rozdział 5.3, Tabela 39</p>	<p>„Publikacja Petryszyn 2015 stanowi abstrakt konferencyjny z badania, w którym przeprowadzono ocenę pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (IBD). Nieznane są: protokół badania, szczegółowa charakterystyka pacjentów z WZJG, średni wiek pacjentów włączonych do badania jest istotnie różny względem danych w modelu (29,9 lat vs 41,8 lat), jaka część pacjentów była wcześniej poddana zabiegom operacyjnym, w jakim okresie dokonano badania. Na podstawie powyższych należy wskazać, iż reprezentatywność wyników przedstawionych w cytowanej publikacji jest wątpliwa.”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> W związku z tym, iż Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów odstąpiono od przeprowadzenia przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Dane z publikacji Petryszyn 2015 wykorzystano jedynie do dodatkowego oszacowania współczynników CUR. Wyniki z publikacji nie wpływają na wykorzystaną w analizie podstawową minimalizację kosztów.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, Strona 61, Strona 62</p>	<p>„W ramach analizy ekonomicznej w ograniczonym stopniu uwzględniono koszty podania i wydania leków. O ile w przypadku technologii stosowanych dożylnie przyjęto, iż leki stosowane będą w warunkach hospitalizacji jednodniowej, tak w przypadku leków stosowanych podskórnie przyjęto arbitralnie, iż będą stosowane samodzielnie przez pacjentów lub opiekunów, natomiast pominięto zupełnie koszt wydania leków. Należy mieć na uwadze, iż częstotliwość podawania i wydawania ocenianych leków w horyzoncie analizy jest różna, możliwa jest również eskalacja dawki rozumiana przez zwiększenie częstotliwości stosowania leku (eskalacja dawek w rozumieniu wnioskodawcy). W związku z brakiem informacji o realizacji świadczeń NFZ dla ustekinumabu w programie lekowym B.55 przeprowadzono weryfikację danych z bazy SWIAD dla programu lekowego B.32 (Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna). Nie stwierdzono przypadków wydawania leku w ilości pozwalającej na stosowanie w warunkach domowych. Część pacjentów, ze względów na niesamodzielność lub obawy związane z</p>

samodzielnym stosowaniem leków w postaci podskórnej również będzie korzystał z wizyt ambulatoryjnych w celu podania leków. W związku z powyższym, przyjęte założenie o tożsamym koszcie wydania/podania leku należy przyjąć za błędne.”

**Odpowiedź:**

Część pacjentów ze względów na niesamodzielność lub obawy związane z samodzielnym stosowaniem leków w postaci podskórnej może korzystał z wizyt ambulatoryjnych w celu podania leku, niemniej jednak trudno określić jaka to będzie część chorych. W związku z powyższym przyjęte w analizie założenie o koszcie podania/wydania leków w postaci podskórnej jest ograniczeniem analizy, nie jest natomiast błędne.

W analizie wrażliwości testowano 2 alternatywne warianty przypisania i podania leków podskórnych:

- ⊕ leki podawane podskórnie są przyjmowane przez wszystkich chorych w placówce opieki zdrowotnej, a ich podanie jest rozliczane zgodnie z wyceną świadczenia nr 5.08.07.0000004 *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* na podstawie *Zarządzenia programy lekowej*. Koszt takiego świadczenia wynosi 108,16 PLN.
- ⊕ w przypadku połowy chorych leki stosowane podskórnie są przyjmowane samodzielnie przez pacjentów, a w przypadku drugiej połowy chorych ich podanie jest rozliczane zgodnie z wyceną świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

Należy przy tym podkreślić, iż nieuwzględnienie kosztów podania dla ustekinumabu w analizie podstawowej jest założeniem konserwatywnym.

„Dokument BMS 2021 jest dokumentem technicznym wnioskodawcy, należy zaznaczyć, iż opracowanie techniczne nie zostało opublikowane i zrecenzowane w czasopiśmie naukowym, w związku z czym informacje przedstawione w analizie związane są z dużą niepewnością w ujęciu akademickim (brak recenzji opracowania przez niezależny, wyspecjalizowany organ naukowy)”.

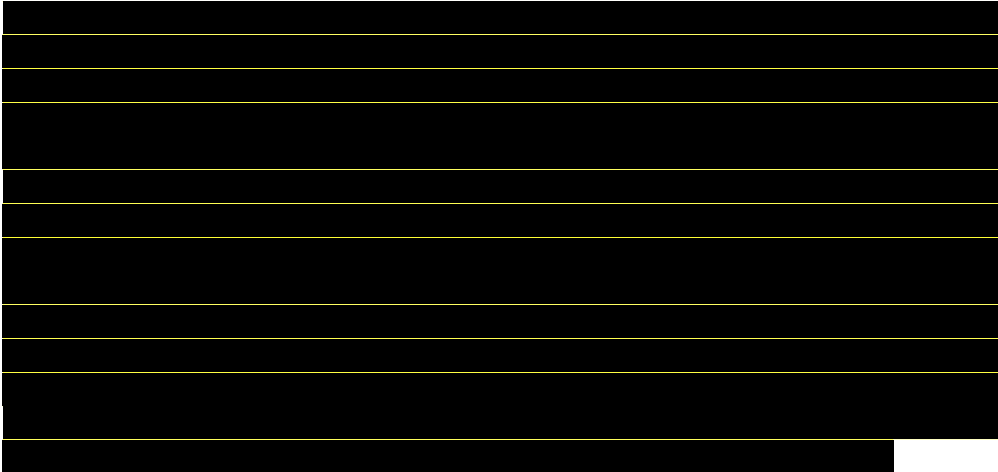
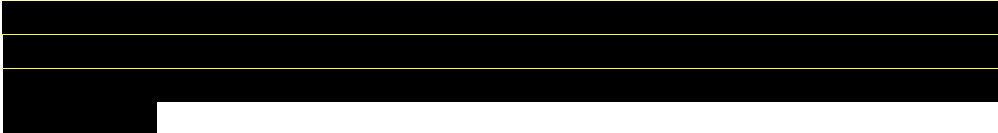
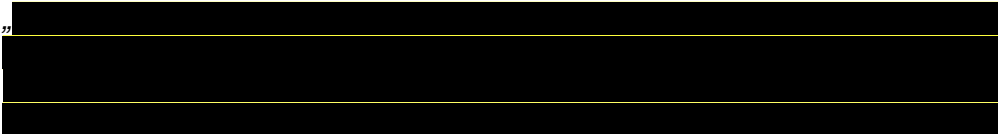
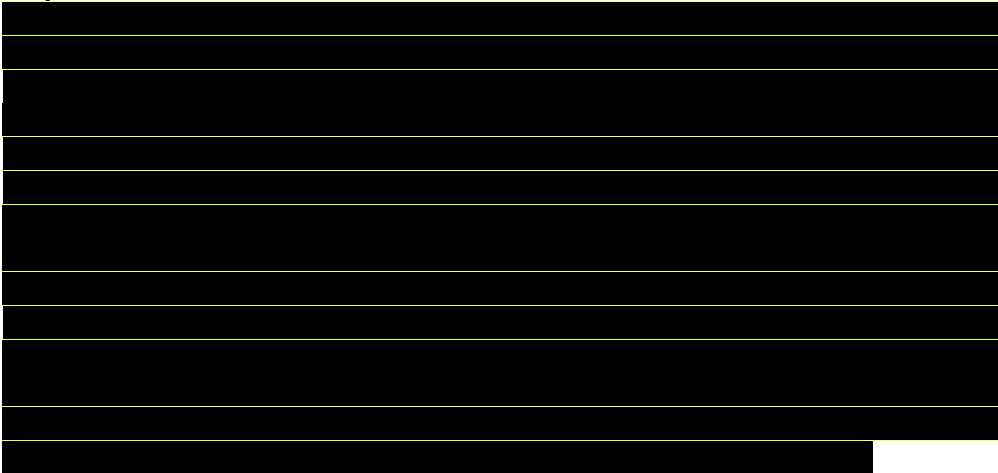


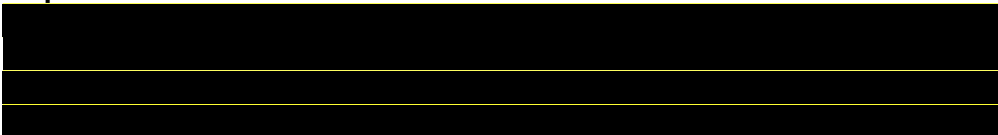
**Odpowiedź:**

Na podstawie dokumentu BMS 2021 w analizie przedstawiono wyniki NMA, dotyczącego porównania wnioskowanej interwencji z wszystkimi przyjętymi komparatorami, uznanymi za właściwe zarówno przez Agencję, jak i ekspertów klinicznych. ██████████


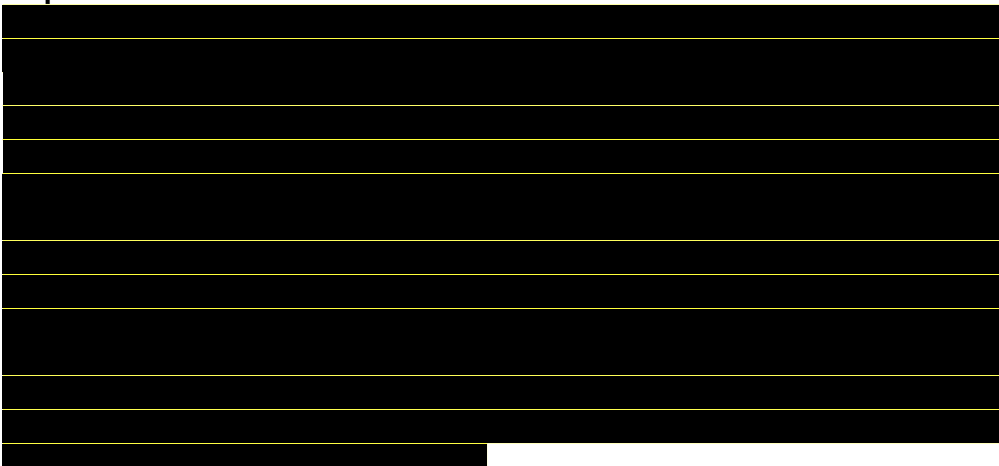
██████████ Należy więc z całą pewnością stwierdzić, że wyniki NMA przedstawione w analizie na podstawie dokumentu BMS 2021 dostarczyły dowodów naukowych wysokiej jakości i powinny być traktowane jako wiarygodne.

Rozdział  
4.1.1, Strona  
27; Rozdział  
4.1.4, Strona  
38; Rozdział  
4.3, Strona  
51

<p>Rozdział 4.1.3, Strona 30</p>	<p>„Badanie True North włączono jako badanie z porównaniem bezpośrednim, mimo iż placebo nie zostało uwzględnione w kryteriach włączenia jako komparator w tym etapie przeglądu (porównania bezpośredniego). W AKL wnioskodawcy badanie True North [redacted] jak również przedstawiono jego wyniki porównania OZA vs PLC”.</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Placebo formalnie nie spełnia kryterium komparatora, ale badanie <i>True North</i>, stanowiące badanie rejestracyjne, zostało uwzględnione w celu przedstawienia pełnego zakresu informacji dotyczących wnioskowanej interwencji.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2, Strona 36</p>	<p>” [redacted] ”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> [redacted]</p>
<p>Rozdział 4.3, Strona 51</p>	<p>” [redacted] ”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> [redacted]</p>

	
<p>Rozdział 4.1.3.2, Strona 36; Rozdział 4.3, Strona 51</p>	<p></p> <p>„ ”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> </p>
<p>Rozdział 4.3, Strona 51</p>	<p>„W publikacji Burr 2022 wskazano, że w populacji wszystkich pacjentów w ostatnim punkcie fazy indukcji remisji INF wykazywał wyższość w zakresie remisji klinicznej (INF w dawce 5 mg/kg, w populacji bez wcześniejszego leczenia anty-TNF alfa nie wykazano różnicy) i poprawy endoskopowej (INF w dawce 5 oraz 10 mg/kg) nad OZA w dawce 1 mg/dz, </p> <p></p> <p><b>Odpowiedź:</b> </p>



	
<p>Rozdział 12, Strona 95</p>	<p>„Podano część danych w zapisie tabelarycznym dot. punktu końcowego „zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC”, natomiast wyniki dla „zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D” przedstawione są jedynie w postaci opisowej.”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Wynika to ze sposobu prezentacji danych w publikacji źródłowej, w tym przypadku dokumentu EMA 2021, stanowiącego jedyne źródło danych dla wyniku kwestionariusza EQ-5D w badaniu True North. Dane przedstawiono tam w sposób opisowy, tj. bez podania danych liczbowych, a więc prezentacja tabelaryczna nie była możliwa. Należy zauważyć, że wartością liczbową była tylko p-wartość. Dane dotyczące zmiany wyniku kwestionariusza WPAI-UC przedstawione zostały w postaci liczbowej, ponieważ w takiej występowały w abstrakcie Floden 2022, dodanym do analizy.</p>
<p>Rozdział 13, Strona 99</p>	<p>„Stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji badań na etapie analizy pełnych tekstów publikacji podano jedynie dla wyszukiwania badań dla porównania bezpośredniego (rozd. 3 AKL wnioskodawcy), nie podano dla aktualizacji przeglądu dla porównania pośredniego (rozd. 4 AKL wnioskodawcy)”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji badań przeprowadzonej w celu aktualizacji przeglądu wykonanego przez autorów NMA na etapie analizy tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów został podany w rozdziale 4.2. AKL. Wskazano, iż selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków, natomiast w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.</p>
<p>Rozdział 13, Strona 99</p>	<p>„W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników analiz NMA za pomocą wykresów typu drzewkowego, nie przedstawiono również dla każdej metaanalizy wyniki testu heterogeniczności”</p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> 

Rozdział 8, Strona 84	<p>„W ramach monitorowania leczenia nie uwzględniono konieczności monitorowania elektrokardiogramem – w trakcie indukcji oraz, w przypadku obecności czynników ryzyka, w trakcie terapii podtrzymujących”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Zgodnie z ChPL Zeposia®, badanie EKG należy wykonać u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem, co zostało ujęte w kryteriach kwalifikacji do Programu lekowego. W przypadku chorych z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca zaleca się po podaniu pierwszej dawki wdrożenie 6-godzinnego monitorowania w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych objawowej bradykardii – dotyczy to jednak chorych ze spoczynkową częstością akcji serca &lt; 55 uderzeń na minutę, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego lub niewydolnością serca. Zgodnie z zapisami ChPL Zeposia®, w celu określenia najbardziej odpowiedniej strategii monitorowania w poszczególnych grupach chorych obciążonych kardiologicznie, należy zasięgnąć porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem, co stanowi więc postępowanie zindywidualizowane.</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* (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.

<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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

**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.

