

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.28.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku TYSABRI, natalizumab, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252 w ramach programu lekowego: „LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty 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 Konflikty 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 Konflikty 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.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³ – 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/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku TYSABRI, natalizumab, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252 w ramach programu lekowego: „LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)”

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

¹ 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. 2023 poz. 826)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.)

³ 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. 2022 poz. 2561 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- 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 pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże 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 Sr. Manager.*

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

⁵ niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....31.08.2023 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

.....31.08.2023 r. Agnieszka Głowacka

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 5.2.2., strona 57 i str. 81	<p><u>Dotyczy ceny zgodnej z art. 13 ust. 3 Ustawy</u></p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem wyrażonym podczas odpowiedzi na minimalne wymagania podtrzymujemy, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w ramach analiz dla obydwu postaci leku natalizumabu.</p> <p>Rozpatrywana sytuacja zdefiniowana jest w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków („Jeżeli analiza kliniczna, (...), nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi (...) dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to (...)”).</p> <p>Wydaje się, że poprzez brak sprecyzowania definicji, art. 13 ust. 3 ustawy umożliwi wykorzystanie dowodów pośrednich na przewagę kliniczną danej technologii lekowych.</p> <p>W ramach Analizy klinicznej zidentyfikowano randomizowane badania bezpośrednio lub pośrednio wskazujące na przewagę natalizumabu nad stosowaniem interferonów beta i octanu glatirameru. Dodatkowo zidentyfikowano szereg meta-analiz sieciowych, które wykorzystując randomizowane badania kliniczne dla natalizumabu pośrednio wykazały jego przewagę nad stosowaniem komparatorów.</p> <p>W ramach ww. źródeł informacji uwzględniony był natalizumab podawany dożylnie. Niemniej jednak wnioski z ww. źródeł dotyczą również natalizumabu podawanego podskórnym, ponieważ badania kliniczne DELIVER i REFINE wykazały, że efekt kliniczny natalizumabu nie zależy od postaci farmaceutycznej i drogi podawania (ustalono, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnym jest tak samo skuteczne jak stosowanie natalizumabu podawanego dożylnie). Rozpatrywana sytuacja dotyczy tej samej substancji czynnej. Co więcej, tożsamość efektów klinicznych obu postaci farmaceutycznych leku natalizumabu potwierdzona przez Agencję w analizie weryfikacyjnej nr OT.4231.41.2021 zdaje się potwierdzać przedstawiony powyżej tok wnioskowania. Analogicznie, Europejska Agencja Leków (EMA) przy rejestracji nowej postaci farmaceutycznej leku natalizumabu nie wymagała osobnych randomizowanych badań klinicznych dla natalizumabu.</p> <p>Z kolei odnosząc się do wyliczeń cen progowych wykonanych przez Wnioskodawcę uważamy, że zostały obliczone prawidłowo. Mając na uwadze dawkowanie niektórych leków, które jest zmienne w czasie trwania terapii, w obliczeniach wnioskodawcy zdefiniowano horyzont czasowy dla porównania samych kosztów terapii wnioskowanej</p>

technologii oraz technologii o najniższym współczynniku kosztów-
użyteczności.

Kładrybina podawana jest tylko przez 2 lata leczenia, a pozostałe leki – bez ograniczenia czasowego. Dostępne dowody naukowe, rozpatrywane przez NICE, pozwoliły wiarygodnie stwierdzić, że efekt 2-letniej terapii kładrybiną utrzymuje się przez okres 4 lat. Nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające, że efekt ograniczonego czasowo stosowania kładrybiny może nadal się manifestować u wszystkich pacjentów po 10 latach leczenia.

W ramach kalkulacji ceny progowej Wnioskodawca przeprowadził porównanie samych kosztów terapii z założeniem takiego samego efektu porównywanych terapii.

Agencja przeprowadzając swoje obliczenia prawdopodobnie przyjęła założenia zaniżające ceny progowe Tysabri, ponieważ uwzględniła koszty z modelu ogólnego (CUA), w którym uwzględniona jest różnica w skuteczności klinicznej porównywanych technologii i długości jej trwania (np. ryzyko dyskontynuacji). Tym samym podejście zaproponowane przez Agencję nie jest zgodne z Wytycznymi, gdyż przy porównaniu samych kosztów leków uwzględnia wpływ różnicy w efektach klinicznych na wysokość tego kosztu. Natalizumab jako jeden z najskuteczniejszych terapii wg wyników uwzględnionych meta-analiz sieciowych stosowany jest dłużej (w modelowaniu) niż większość komparatorów, których koszt musiał wyrównać.

Co więcej, wątpliwości budzi cena progowa obliczona przez Agencję względem kładrybiny. Cena ta była różna w zależności od perspektywy ekonomicznej, a zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy społecznej koszt leku jest taki sam w modelu Wnioskodawcy.

Przedstawiono progowe ceny zgodne z danymi wejściowymi modelu, tj. progową cenę zbytu netto i progowy koszt dla szpitala (ułatwienie weryfikacji cen). Urzędowa cena zbytu to cena zbytu netto powiększona o VAT.

Na uwagę dodatkowo zasługuje fakt, że do grona komparatorów zaliczono kładrybinę i fingolimod – leki stosowane w II linii programu lekowego, nie podawane dożylnie. Zawężenie grona komparatorów wyłącznie do tych interwencji podyktowane było [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] we wniosku – pacjent z analizowanej populacji musiał spełniać następujące kryteria: kwalifikacja do leczenia natalizumabem w ramach II linii programu lekowego [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. Aspekty te świadczą, że w praktyce klinicznej praktycznie wyłącznie zastępowane będą tylko leki stosowane w II linii programu lekowego podawane w sposób inny niż dożylnie. Możliwość stosowania leków z poprzedniej linii leczenia (w ramach tzw. deeskalacji) w praktyce jest ograniczona, gdyż:

	<ul style="list-style-type: none"> • może wiązać się ze spełnieniem dodatkowych kryteriów realizacji programu (np. „stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie”); • może zakładać ponowne zastosowanie tych samych leków (najbardziej skuteczne leki stosowane aktualnie podawane są preferencyjnie w I linii programu lekowego) • może wiązać się z koniecznością zastosowania leków wiążących się z bardzo niską skutecznością względem leków II linii. <p>Ponadto, chcielibyśmy podkreślić, że wybór komparatorów głównych fingolimodu i kladrybiny jako zasadnych do porównania z natalizumabem w raporcie HTA został uznany za prawidłowy przez analityków oraz potwierdzony przez ekspertów klinicznych, których opinię przedstawiono w Analizie weryfikacyjnej na stronie 17 w tabeli 6.</p> <p>Podsumowując, w ocenie opłacalności terapii i wyliczeń cen progowych należy uwzględnić ceny wyliczone przez Wnioskodawcę dla głównych komparatorów. Należy podkreślić, że zgodnie z perspektywą społeczną, najbardziej odpowiadającej leczeniu SM, natalizumab jest technologią [REDACTED] (wyniki w tabeli 33 str. 55 w Analizie weryfikacyjnej).</p>
Tabela 39. Wiersz 4., strona 61.	Wątpliwości budzi oznaczenie poprawności wyboru komparatorów jako niepewne („?”) w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, podczas gdy zasadność wyboru została potwierdzona przez analityków w tabeli 7 Analizy weryfikacyjnej.
Strony 62 i 63	<p><u>Dotyczy ograniczeń danych</u></p> <p>Przedstawione ograniczenia danych można przypisać większości (jeżeli nie wszystkim) analizom dotyczącym terapii stwardnienia rozsianego przedkładanym AOTMiT.</p> <p>Niemniej jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczony wpływ większości aspektów na wnioski został uzasadniony w analizie wrażliwości np.: testowanie dwóch innych źródeł danych dotyczących kosztów opieki w miejsce danych Selmaj 2017) czy innych zestawów wag użyteczności; • niepewność dotycząca charakterystyki wejściowej populacji (dane z badania SELECT) wynikała z faktu, że badanie SELECT uwzględniało szerszą populację chorych niż subpopulacja chorych z tego badania (tylko pacjenci SOT) wykorzystana do oceny danych wejściowych modelu oryginalnego; • wpływ stwardnienia rozsianego na ryzyko zgonu został określony na podstawie danych najczęściej wykorzystywanych w modelach ekonomicznych dla tego schorzenia – uwzględniono ekstrapolowane dane z badania Pokorski 1997, które wskazywało na niższy wpływ stanu klinicznego pacjenta na ryzyko zgonu i tym samym konserwatywne podejście do problemu decyzyjnego, w którym natalizumab jest jedną z najskuteczniejszych terapii z

	<p>rozpatrywanych. Inne źródła danych wskazują na absurdalnie wysoki wpływ schorzenia na ryzyko zgonu (mogą być uznane za nieodpowiadające praktyce klinicznej).</p> <ul style="list-style-type: none"> • W modelu uwzględniono koszt „wizyt” w szpitalu w programie w celu wydania leku i monitorowania skutków jego leczenia. Pomimo faktu, że leczenie kładrybiną jest doustne i jest przeprowadzane tylko na początku każdego roku terapii nie oznacza to, że pacjent nie odbywa „wizyt” w szpitalu w celu sprawdzenia efektów leczenia. Przyjęto comiesięczną ocenę skuteczności klinicznej, analogicznie jak w przypadku pozostałych leków. Jest to założenie konserwatywne, gdyż ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa, podawanie kładrybiny często odbywa się w warunkach szpitalnych (hospitalizacje) i konieczna jest kontrola stanu pacjenta. • W modelu nie uwzględniono dodatkowej „wizyty” związanej z przeszkoleniem pacjenta. Zacytowany fragment może to sugerować. Niemniej jednak w akapicie poprzedzającym wskazany fragment przedstawiono dokładniej kryteria przypisywania dodatkowego kosztu podawania i monitorowania leczenia w programie. Wskazany fragment precyzował wyłącznie poziom kosztu wydania/podania leku i monitorowania leczenia w programie.
<p>Strona 66 oraz strona 81 i 82</p>	<p>Agencja sugeruje ofatumumab jako jeden z referencyjnych technologii medycznych, która mogłaby być zastosowana w analizowanym wskazaniu. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż lek ten pomimo swojej skuteczności wykazanej w ramach meta-analiz sieciowych i warunków refundacji w innych krajach, w Polsce refundowany jest w I linii programu lekowego. Sam ten aspekt wskazuje (za poprzednimi uwagami), że jego wykorzystanie wśród pacjentów z analizowanej populacji jest mało prawdopodobne w praktyce klinicznej. Dostępne dane (m.in. dane z badania Kapica-Topczewska 2020 oraz obliczenia w BIA wnioskodawcy) wskazują, że w miarę udostępniania coraz nowszych technologii I linii leczenia, najwyższym wykorzystaniem w I linii cechują się leki najbardziej skuteczne (dane potwierdzone dla fumaranu dimetylu). Należy się spodziewać, że podobna sytuacja będzie dotyczyć również ofatumumabu i tym samym w momencie zastosowania natalizumabu dożylnego i ██████████, ofatumumab nie będzie stanowił opcji terapeutycznej ze względu na uprzednie wykorzystanie tego leku. Warto podkreślić, że eksperci kliniczni w swoich opiniach również nie wskazali ofatumumabu jako komparatora (opinie przedstawione w Analizie weryfikacyjnej na stronie 17 w tabeli 6.).</p>
<p>Rozdział 12 Strona 83/89</p>	<p><u>Dotyczy braku porównania natalizumabu w postaci podskórnej z refundowanym komparatorem wskazanym przez wnioskodawcę, tj. fingolimodem lub kładrybiną (w tym randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości natalizumabu w postaci podskórnej nad komparatorami) zarówno w</u></p>

populacji SOT jak i w populacji pacjentów RES

Założenia przyjęte w analizie klinicznej wynikają z następujących aspektów:

- a) braku badań (RCT oraz badań o niższej wiarygodności) bezpośrednio porównujących natalizumab SC z komparatorami, jak również braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego natalizumabu SC z komparatorami (zarówno głównymi jak i dodatkowymi);**
- b) dostępności dowodów naukowych, wskazujących na porównywalne efekty stosowania natalizumabu SC i IV w populacji pacjentów z RRMS;**
- c) założenia, że wyniki porównania natalizumabu w formie dożylniej ze zdefiniowanymi na potrzeby analiz komparatorami głównymi i dodatkowymi (w ramach porównania klinicznego bezpośredniego i pośredniego) są reprezentatywne dla natalizumabu podawanego w formie podskórnej.**

Wyjaśnienie odnośnie punktu a)

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań (randomizowanych jak i nierandomizowanych) bezpośrednio porównujących zastosowanie wnioskowanej interwencji, tj. natalizumabu w postaci przeznaczonej do podawania podskórnego (SC) względem głównych komparatorów (fingolimodu, kladrybiny) jak i dodatkowych komparatorów, zarówno we wnioskowanej populacji pacjentów RES i SOT, jak również w zbliżonej populacji pacjentów (tzn. populacji ogólnej z RRMS).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano natomiast 2 badania, REFINE oraz DELIVER, bezpośrednio porównujące efekty stosowania natalizumabu podawanego podskórnie (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Z uwagi na różne kryteria włączenia pacjentów z RRMS w badaniach REFINE i DELIVER pod względem wcześniejszego stosowania natalizumabu IV (tzn. pacjenci wcześniej nieleczeni natalizumabem IV vs leczeni wcześniej natalizumabem IV), przeprowadzenie meta-analizy ww. badań było niemożliwe.

Zidentyfikowano natomiast badania randomizowane, uwzględniające porównanie natalizumabu IV z niektórymi komparatorami zdefiniowanymi dla natalizumabu SC (fingolimodem, interferonem beta, octanem glatirameru), zatem rozważono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego natalizumabu SC z komparatorami, z zastosowaniem natalizumabu IV, jako wspólnego komparatora. Z uwagi na rozbieżności w projektach badań, długości okresów leczenia/obserwacji, wcześniejsze stosowanie lub nie, natalizumabu IV i/lub różnice w zdefiniowaniu i/lub sposobie raportowania wyników dla poszczególnych punktów końcowych, przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego

natalizumabu SC (z wykorzystaniem badań REFINE i DELIVER), uznano za niemożliwe.

Nie zidentyfikowano ponadto badań RCT, umożliwiających porównanie pośrednie natalizumabu SC z pozostałymi komparatorami tj. kladrybiną jak również peginterferonem, fumaranem dimetylu, teryflunomidem, ozanimodem, poniesimodem i ofatumumabem. Zatem nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego natalizumabu SC z zarówno głównymi jak i dodatkowymi komparatorami, w populacji pacjentów z RRMS (RES, SOT czy też ogólnej populacji pacjentów z RRMS).

Wyjaśnienie odnośnie punktu b)

Uwaga AOTMiT (Agencji) dotycząca niezasadności założenia o porównywalnych efektach stosowania natalizumabu w postaci podskórnej i dożylniej jest niezgodna z dotychczasowym podejściem Agencji do oceny efektywności klinicznej obu form podania leku; jest również niezgodna z podejściem European Medicines Agency (EMA), która w procesie rejestracji natalizumabu w formie podskórnej zaakceptowała dowody dotyczące porównywalnej skuteczności tej formy względem formy dożylniej.

Pomimo ograniczeń badań klinicznych REFINE oraz DELIVER, EMA i światowe agencje HTA przyjęły założenie o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylniej; dodatkowo, nie odnaleziono żadnych dowodów klinicznych wskazujących, że efektywność obu tych form podania leku jest odmienna.

Uwzględniając powyższe dane tj. wyniki badań DELIVER i REFINE oraz ich ocenę przeprowadzoną przez EMA, AOTMiT w 2021 roku oraz agencje PBAC i HAS, założenie o porównywalnej efektywności stosowania natalizumabu w formie podskórnej i w formie dożylniej należy uznać za zasadne.

Natalizumab SC, zgodnie z założeniami uzgodnionego programu lekowego B.29, będzie stosowany w populacji pacjentów z RES i SOT,

Zakłada się, że

, przy braku innych zastrzeżeń co do skuteczności i bezpieczeństwa terapii natalizumabem. Pomimo faktu, że populacja chorych w badaniach REFINE i DELIVER nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji RES oraz SOT, a jedynie w badaniu REFINE pacjenci stosowali wcześniej natalizumab w formie dożylniej, to biorąc pod uwagę porównywalne efekty stosowania dwóch postaci farmaceutycznych natalizumabu, zasadnym jest założenie, że skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu w formie podskórnej we wnioskowanej

	<p>populacji jest takie samo jak natalizumabu w formie dożylniej, a jedynie zmiana formy podania pozwoli uniknąć problemów z wkluciem dożylnym.</p> <p>Należy zaznaczyć, że postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku, które w sytuacji, gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.</p> <p>Wyjaśnienie odnośnie punktu c)</p> <p>W oparciu o założenie o porównywalnych efektach stosowania dwóch postaci farmaceutycznych natalizumabu, w sytuacji braku możliwości porównania natalizumabu w formie podskórnej z komparatorami (brak możliwości porównania zarówno bezpośredniego jak i pośredniego), zasadne jest ekstrapolowanie wyników z zakresu efektywności klinicznej natalizumabu w formie dożylniej w porównaniu do komparatorów (zarówno dowodów bezpośrednich jak i pośrednich) na efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych. Oznacza to, że wyniki porównań (bezpośrednich jak i pośrednich) natalizumabu w formie dożylniej z komparatorami można uznać za reprezentatywne dla natalizumabu w formie podskórnej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że analogiczne podejście co do porównania natalizumabu SC z komparatorami (tzn. oparte na założeniu, że skuteczność formy podania natalizumabu SC jest taka jak IV, a wyniki porównań natalizumabu IV z komparatorami można ekstrapolować na wyniki dla natalizumabu SC) zostało zaakceptowane podczas wcześniejszej oceny przeprowadzonej przez AOTMiT dla natalizumabu w formie podskórnej (https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7689-26-2022-zlc), w której Agencja zaznaczyła, że „należy zwrócić uwagę, że dostępne badania RCT dowodzące przewagi dotyczą wyłącznie natalizumabu do podania dożylnego. Podejście to jest zgodne z analizami wnioskodawcy oraz AWA OT.4231.41.2021 dotyczącymi porównania natalizumabu do podania podskórnego i dożylnego.”</p>
--	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
--	-------

⁶ 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. 2023 poz. 826)

* 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.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* 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

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

