

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.3.2025
Tytuł:	Uplizna (inebilizumab) w programie lekowym: B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2025 r. poz. 366). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 1557 z późn. zm.).

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Ewelina Magdalena Rogowska, [REDACTED]

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

[REDACTED]

.....

B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- ☐ kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- ☐ członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- ☒ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- ☒ nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- ☐ zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
 - ☐ 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - ☐ 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
 - ☐ 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - ☐ 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - ☐ 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
 - ☐ 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1-3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia,

umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami,
o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1–3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych
podmiotów i wskazać ich zakres.

.....
Ja, Ewelina Rogowska, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy
Amgen będącej wnioskodawcą dla niniejszego wniosku, na podstawie umowy o pracę na
stanowisku Value & Market Access Manager.....
.....
.....

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości
i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy,
należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu,
z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy
powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

...06.05.2025 r., Warszawa

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

Podpis jest prawidłowy

Dokument podpisany przez Ewelina Rogowska
Data: 2025.05.09 12:31:44 CEST

(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.1, str. 19	<i>„Ponadto wątpliwość może budzić ograniczenie komparatora dla porównania pośredniego wyłącznie do placebo”.</i> <u>Odpowiedź:</u> Wybór takiego a nie innego komparatora podyktowany jest dostępnością badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Jak wskazano w AKL Wnioskodawcy dostępne jest wyłącznie jedno badanie RCT oceniające efektywność kliniczną inebilizumabu w leczeniu NMOSD, w którym to komparatorem jest placebo. Zatem biorąc pod uwagę brak badań porównujących efektywność kliniczną inebilizumabu względem satralizumabu w przedmiotowym wskazaniu konieczne było, zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych AOTMiT przeprowadzenie przeglądu systematycznego literatury dla satralizumabu, celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby porównania pośredniego, przez wspólne ramię referencyjne (w tym przypadku placebo). Zgodnie bowiem z Algorytmem selekcji i włączania badań do AKL przedstawionym Wytycznych AOTMiT (Rys. 1) w przypadku braku badań RCT bezpośrednio porównujących badane technologie kolejnym krokiem jest poszukiwanie badań RCT umożliwiających wykonanie porównania pośredniego przeprowadzenia porównania pośredniego jest wspólny komparator. Zatem w przypadku dostępności jednego badania RCT dla inebilizumabu gdzie komparatorem jest placebo jest to jedyne zalecane, najprostsze i możliwe do zastosowania w danej sytuacji podejście umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.
Rozdział 4.1.1, str. 20	<i>„Wątpliwość może budzić zastosowanie w strategii filtrów Uplizna (inebilizumab) „human” i „humans” co może zmniejszyć czułość wyszukiwania.”</i> <u>Odpowiedź:</u> Zastosowanie filtrów pozwalających na zawężenie wyników wyszukiwania do danych klinicznych odnoszących się do ludzi stanowi częstą praktykę przy przeprowadzaniu systematycznych przeglądów literatury. Biorąc pod uwagę, iż pytanie kliniczne dotyczy pacjentów z NMOSD, wprowadzenie zawężenia na etapie strategii wyszukiwania pozwalającego na ograniczenie danych jedynie do tych dotyczących rasy ludzkiej omijając jednocześnie np. badania <i>in vitro</i> nie wpływa w żaden sposób na wiarygodność przeprowadzonego przeglądu systematycznego.
Rozdział 4.1.4, str. 26	<i>„Porównanie pośrednie w zakresie analizy skuteczności ograniczono do analizy jedynie czasu do wystąpienia rzutu choroby, czyli pierwszorzędnego punktu końcowego oraz odsetka</i>

pacjentów z pogorszeniem sprawności ocenianej w skali EDSS. Od oceny pozostałych punktów końcowych wnioskodawca odstąpił uzasadniając decyzję zidentyfikowanymi rozbieżnościami w ich zakresie.”

Odpowiedź:

Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone zgodnie z zalecaną metodologią biorąc pod uwagę wyniki analizy heterogeniczności. Zgodnie bowiem z wytycznymi AOTMIT każda próba przeprowadzenia porównania pośredniego powinna zostać poprzedzona oceną heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy celem określenia czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. Wyniki oceny heterogeniczności w zakresie ocenianych w badaniach punktów końcowych dotyczących skuteczności wskazały, iż ze względu na istnienie dużej rozbieżności w zakresie wyboru ocenianych w badaniach drugorzędowych punktów końcowych i/lub formy prezentacji danych (użyto różnych skal), porównanie pośrednie ograniczać się będzie do oceny ww punktów końcowych. W przypadku stwierdzenia rozbieżności pomiędzy definicjami punktów końcowych zgodnie z przyjętymi wytycznymi Cochrane Collaboration nie zaleca się przeprowadzania porównania pośredniego, gdyż wnioskowanie w oparciu o jego wyniki mogłoby prowadzić do błędnych wniosków.

- *Ważną różnicą między badaniami jest czas obserwacji fazy randomizowanej, dla inebilizumabu w badaniu N-MOMentum faza randomizowana trwała 197 dni (około 6,5 miesiąca), podczas gdy dla satralizumabu w badaniu Sakura Star było to 18 miesięcy.*

Odpowiedź:

W badaniu N-MOMentum zastosowano stosunek randomizacji 3:1, który okazał się skutecznym i efektywnym podejściem do stworzenia rozszerzonej bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa inebilizumabu, przy jednoczesnym utrzymaniu liczby wymaganych zdarzeń w grupie placebo na minimalnie akceptowalnym poziomie. Taki stosunek randomizacji w pewnym stopniu odpowiadał również na etyczne obawy badaczy i pacjentów związane z włączeniem pacjentów do grupy placebo. Oprócz ograniczenia liczby pacjentów otrzymujących placebo, badanie zostało zaprojektowane w taki sposób, aby ograniczyć rzeczywisty czas narażenia na placebo do maksymalnie 197 dni lub do momentu wystąpienia ataku – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej – po czym wszyscy pacjenci mieli możliwość przejścia do otwartej fazy badania i otrzymania inebilizumabu.

- *Jak zauważono w CADTH 2024 skala EDSS nie jest walidowana w NMOSD i ma ograniczenia w ocenie niepełnosprawności poza niepełnosprawnością ambulatoryjną (np. ostrość wzroku, inne formy paraliżu), jednak zwrócono uwagę, że chociaż EDSS nie jest walidowany w NMOSD, jest stosowany w praktyce klinicznej i jest obecnie najlepszym dostępnym narzędziem do oceny odpowiedzi”.*

	<u>Odpowiedź:</u> Jak wskazano powyżej aktualnie brak jest zwalidowanej skali do oceny nasilenia ataków i oceny progresji choroby w NMOSD. Niemniej jednak biorąc pod uwagę podobieństwo pomiędzy stwardnieniem rozsianym (SM) a NMOSD oraz fakt, iż w przypadku SM skala EDSS stanowi pełnowartościową miarę niepełnosprawności, jest ona z powodzeniem stosowana przez grupy zajmujące się leczeniem NMOSD również jako miernik skuteczności w badaniach klinicznych zarówno dla inebilizumabu, jak i satralizumabu, ravulizumabu oraz ekulizumabu.
Rozdział 4.3. str. 35	<i>„Przedstawione analiza obarczona jest ograniczeniami, m.in. liczebnością populacji w badaniach ze względu na rzadki charakter choroby, w tym należy mieć na względzie, że nie wszyscy pacjenci włączeni do badań byli AQP4-IgG+, jednak część wyników przedstawiono dla tej konkretnej subpopulacji. Autorzy publikacji do badania N-MOmentum wskazują na możliwą niereprezentatywność populacji z badania do ogólnej populacji NMOSD.”</i> <u>Odpowiedź:</u> Badanie N-MOmentum stanowi największe dotychczas zaprojektowane badanie pod względem wielkości próby włączonej. Do badania włączono zarówno chorych seropozytywnych jak i seronegatywnych co wynika z dużej niezaspokojonej potrzeby medycznej w tej drugiej grupie chorych. W badaniu stosunek chorych seropozytywnych do seronegatywnych wynosił 80% do 20% co odzwierciedla rozkład chorych obserwowany w praktyce klinicznej leczenia NMOSD. W badaniu N-MOmentum przed randomizacją zastosowano stratyfikację chorych ze względu na status AQP4-IgG, stąd w analizie dla tej grupy chorych randomizacja została zachowana. Co więcej w badaniu N-MOmentum zdecydowana większość wyników przedstawiona została zarówno dla populacji ITT oraz AQP4-IgG+, tj. inaczej niż ma to miejsce w badaniu dla satralizumabu, gdzie w celu uzyskania danych dla podgrupy chorych AQP4-IgG+ posłkowano się załącznikami z protokołów klinicznych badań Sakura dostępnymi na stronie Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Odnośnie do niereprezentatywności populacji chorych uczestniczących w badaniu N-MOmentum tj. wykluczenia chorych z wielochorobowością oraz chorych u których wartości wybranych parametrów laboratoryjnych były nieprawidłowe to w opinii Wnioskodawcy <u>ta niereprezentatywność nie występuje</u> ze względu na zapisy dotyczące kryteriów włączenia do PL dla inebilizumabu, gdzie w punkcie 8 i 9 wskazano odpowiednio, iż warunkiem włączenia chorych jest: • 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego; • 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; Podsumowując, zapisy odnoszące się do kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz kryteria włączenia chorych do badania N-

	MOmentum są tożsame w obu przypadkach, a zatem ryzyko niereprezentatywności jest znikome.
Rozdział 5.1.2. str. 41	<i>„Dodatkowo określono wycenę produktu kontraktowego 03.0000.381.02 w wartości 1,64 zł/pkt. – nie przedstawiono jednocześnie podstawy dla naliczania powyższej korekty.”</i> <u>Odpowiedź:</u> Wymieniony w treści Analizy weryfikacyjnej produkt kontraktowy 03.0000.381.02 odnosi się do programu lekowego - <i>Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne PH (-)</i> i nie występuje w analizie ekonomicznej. Wszystkie wyceny punktowe w analizie przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ (https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/).
Rozdział 5.1.2. str. 42	<i>„Koszt pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym z dodatkową diagnostyką określono na podstawie Zarządzenia 67/2024/DSM Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć – w koszcie nie uwzględniono wyceny produktu kontraktowego.”</i> <u>Odpowiedź:</u> Zgodnie ze źródłowym zarządzeniem Prezesa NFZ „stawka za punkt (w SOR przyjmuje się wartość 1 zł)”, co zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej.
Rozdział 5.3. tab. 34 str. 47 Rozdział 10 str. 74	<i>„Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy NFZ pomimo możliwego współfinansowania leków immunosupresyjnych stosowanych w skojarzeniu z satralizumabem lub w ramach BSC.”</i> <i>„Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ). Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy wspólnej. oraz społecznej.”</i> <u>Odpowiedź:</u> Brak uwzględnienia kosztu sterydoterapii/ azatiopryny/ mykofenolanu mofetylu w ramieniu satralizumabu pozostaje zgodny z analizą efektywności klinicznej, w której kryteria włączenia do przeglądu systematycznego obejmowały (w ramach porównania pośredniego) badania porównujące satralizumab względem placebo. Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem inebilizumabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. Mając na uwadze relację kosztów sterydoterapii/ azatiopryny/ mykofenolanu mofetylu do całkowitego kosztu leczenia uzyskanego w modelu ekonomicznym dla interwencji i komparatora, uwzględnienie w

	analizie ekonomicznej powyższych leków pozostałoby bez wpływu na wnioskowanie.
Rozdział 5.3.1. str. 47/48	„Należy podkreślić, iż wystąpienie rzutu, rozumianego jako wzrost w skali EDSS ≥ 1 umożliwia zmianę leczenia (w pierwotnym zapisie programu lekowego – uzgodniona treść programu nie przewiduje takiej opcji), jednakże kryterium wyłączenia z programu lekowego jest wystąpienie drugiego rzutu ciężkiego, tj. $\Delta EDSS \geq 2$ w przypadku chorych z wyjściowym EDSS $\leq 6,5$ lub osiągnięcie wyniku EDSS 8,5 lub powyżej w populacji z wyjściowym EDD 7,0-8,0, tj. chorzy z nieciężkim rzutem (równocześnie będącym rzutem zgodnie z definicją przyjętą w badaniu N-MOMentum) będą kontynuować leczenie w programie lekowym, co nie zostało właściwie uchwycone w modelu wnioskodawcy. Kierunek wpływu na wnioskowanie jest niepewny, prawdopodobnie zarówno inkrementalny efekt kliniczny jak i koszt kontynuacji terapii będzie wyższy, jednakże należy podejrzewać zmniejszenie tempa wzrostu efektu klinicznego przy stałym koszcie kontynuacji co powoduje wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.” <u>Odpowiedź:</u> W modelu ekonomicznym zmiana EDSS po ataku NMOSD jest taka sama dla wszystkich pacjentów, niezależnie od wyniku EDSS przed atakiem. <u>Założenie to przyjęto ze względu na niewielką liczbę danych wyjściowych z badania N-MOMentum</u> (co zostało opisane w rozdziale przedstawiającym założenia modelu). W każdym cyklu modelu występuje ryzyko przerwania bieżącej terapii. W celu wyznaczenia ryzyka dyskontynuacji terapii wykorzystano wyniki badań klinicznych dotyczące przerwania leczenia (oszacowania nie są przeprowadzane na podstawie EDSS).
Rozdział 5.3.1. str. 48 Rozdział 10. str. 74	„Należy również uzupełnić, iż przyjęta metodyka faworyzuje technologie zmniejszające ryzyko wystąpienia napadu (pierwszego potwierdzonego) a nie wykorzystuje pełnej informacji uwzględniającej przeżycie całkowite i indywidualną dynamikę przechodzenia między stanami EDSS, która mogą być zróżnicowana w zależności od wyjściowego EDSS/ czasu od rozpoznania choroby (o czym również poniżej).” „Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności: (...) nieuwzględnienie śmiertelności podstawowej jako czynnik współzależny do śmiertelności związanej z NMOSD” <u>Odpowiedź:</u> Podstawowym źródłem danych w modelu ekonomicznym są wyniki randomizowanych badań klinicznych, zgodnie z którymi: • w fazie randomizowanej nie odnotowano zdarzeń „zgon” zarówno w badaniu N-MOMentum (interwencja) jak i badaniu SAKura Star (komparator), • w fazie open-label extension:

	➤ w badaniu N-MOmentum OLE raportowano 3 zgony (1% pacjentów), przy czym wystąpiły one w populacji leczonej inebilizumabem w fazie otwartej badania. ➤ W badaniu SAKura Star nie odnotowano zdarzeń „zgon”. W związku z powyższym, <u>mając na uwadze dostępne dowody naukowe</u> dla interwencji i komparatora (<u>brak lub niewielka liczba zdarzeń</u>) w modelu nie uwzględniono większego potencjalnego ryzyka śmiertelności związanej bezpośrednio z rzutami NMOSD, przyjmując wystąpienie zgonu w momencie przejścia do stanu EDSS 10.
Rozdział 5.3.1. str. 49	<i>„Uwzględniona w modelu śmiertelność chorych z NMOSD związana jest, poza śmiertelnością ogólną, wyłącznie z osiągnięciem EDSS=10, jednakże należy mieć na uwadze prawdopodobieństwo wyższego ryzyka zgonu w populacji z bardziej zaawansowanym stopniem niepełnosprawności w skali EDSS czy też wiekiem pojawienia się choroby, co wskazano m.in. w publikacji dot. duńskiego rejestru pacjentów z NMOSD, tj. HR=2,22 (95%CI: 1,34-3,68), gdzie wiek w momencie pojawienia się choroby był niezależnym predyktorem ryzyka zgonu (HR=1,042, 95%CI: 1,006-1,079) (Papp 2024).”</i> <u>Odpowiedź:</u> Zgodnie z wynikami publikacji Papp 2024 “The median life expectancy for patients with AQP4-Ab+ NMOSD was 64.08 years”. Jednocześnie w modelu ekonomicznym odsetek pacjentów żyjących osiąga wartość 50% dla wieku [REDACTED] lat (inebilizumab) oraz [REDACTED] lat (satralizumab), zatem <u>otrzymane wyniki nie odbiegają znacząco od raportowanych w rejestrze duńskim</u>. Należy zaznaczyć, że w abstrakcie Papp 2024 nie podano informacji o charakterystyce pacjentów włączonych do rejestru (możliwa heterogeniczność w stosunku do badania N-MOmentum), uwagę zwraca również niewielka liczebność próby (66 osób) – <u>opublikowane wyniki mają ograniczoną wiarygodność w kontekście walidacji wyników modelu ekonomicznego</u>. Wiek w momencie pojawienia się choroby nie jest zmienną różniącą dla interwencji i komparatora. Charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu ekonomicznym zaczerpnięto z badania N-MOmentum. Z kolei w celu oszacowania skuteczności satralizumabu dla punktu końcowego czas do pierwszego ataku NMOSD wykorzystano wyniki porównania pośredniego skorygowanego o dopasowanie. [REDACTED] <u>Mając na uwadze dopasowanie przeprowadzone w analizie MAIC <u>czas od rozpoznania choroby nie jest zatem zmienną różniącą dla interwencji i komparatora</u></u>.

Rozdział 5.3.2. str. 49	„Ceny produktu leczniczego Uplizna (tabela 12. AE wnioskodawcy) zostały oszacowane niezgodnie z ustawą o refundacji (art. 7. ust. 1 pkt 2, tj. marża hurtowa wynosi 6% ceny zbytu netto, nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 2 000,00 zł w przypadku leków dostępnych w programie lekowym i katalogu chemioterapii). Powyższe wpływa zarówno na oszacowania cen progowych bez instrumentu dzielenia ryzyka jak i z RSS.” <u>Odpowiedź:</u> Należy mieć na uwadze, że niepoprawna wartość marży hurtowej dotyczy wyłącznie wariantu analizy bez instrumentu dzielenia ryzyka, gdyż wysokość ceny hurtowej brutto w wariantcie z RSS bezpośrednio wynika z zapisów wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
Rozdział 5.3.2. str. 49	„Przyjęty koszt satralizumabu w przypadku zamiany leczenia jest nieadekwatny do czasu stosowania w pierwszej linii leczenia. W przypadku pierwszej linii leczenia przyjęto, że hazard względny wystąpienia zdarzenia INB vs STZ wynosi [REDACTED], co wskazywałoby na dwukrotnie krótszy okres stosowania leku – w analizie wnioskodawca przyjął, iż oba leki po zamianie stosowane są przez ten sam czas co w istotny sposób zawyża koszt stosowania ramienia komparatora.” <u>Odpowiedź:</u> Po zamianie terapii satralizumab stosowany jest w ramieniu interwencji (switch IBZ-> STZ), zatem zawyżeniu ulega w tym przypadku koszt całkowity na tym ramieniu (założenie o jednakowym czasie leczenia po zamianie terapii ma charakter konserwatywny).
Rozdział 5.3.3. str. 54	„Wątpliwości budzi wysoki odsetek przeżycia po 40 latach (480 cyklach) od wejścia kohorty do modelu, które wynosi ok. 10%, gdzie zgodnie z tablicami średniego dalszego trwania życia kobiet i mężczyzn (GUS 2025) oczekiwana długość życia dla osoby w wieku 43 lat wynosi 444,1 mies. (tj. ok. 36 mies. mniej niż estymacja w modelu wnioskodawcy).” <u>Odpowiedź:</u> Zgodnie z Tablicami trwania życia 2023 wykorzystanymi w modelu ekonomicznym oraz przyjętym odsetkiem wyjściowym kobiet i mężczyzn przeciętne dalsze trwanie życia dla wieku 43 lat (wiek początkowy w modelu) wynosi 39,6 lat. Jest to średnia liczba lat, jaką ma jeszcze do przeżycia osoba pochodząca z populacji ogólnej. <u>Oznacza to średni wiek w momencie zgonu wynoszący 82,6 lat</u> (a nie, że u 100% pacjentów wystąpi zgon do tego czasu). Dla powyższego wieku w modelu odsetek pacjentów żyjących wynosi [REDACTED] (interwencja) oraz [REDACTED] (komparator), zatem <u>w porównaniu do populacji ogólnej odsetki przeżycia w modelu nie są zawyżone.</u>
Rozdział 5.4. str. 61 Rozdział 10. str. 74	„Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały zgromadzone z zastosowaniem różnych metod badawczych i nie powinny być uwzględnione w analizie bez odpowiedniego mapowania wartości.” <u>Odpowiedź:</u>

	Komentarz Agencji <u>nie dotyczy użyteczności stanów zdrowia, lecz spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych</u>. Użyteczności dla stanów zdrowotnych modelu oszacowano w oparciu o bezpośrednie, jednostkowe dane z badania klinicznego N-MOMentum (analiza <i>post hoc</i>), zebrane za pomocą ankiety SF-36v2 przeprowadzanej co 12-tygodni oraz po wystąpieniu potwierdzonego rzutu NMOSD w populacji ITT pacjentów z obecnością przeciwciał anty-AQP4, tj. <u>z uwzględnieniem jednej metody badawczej</u>. Następnie uzyskane wartości zmapowano przy użyciu algorytmów Rowena (analiza podstawowa) i Braziera (analiza wrażliwości). Wykluczenie <u>spadków użyteczności</u>, co do wiarygodności których zastrzeżenia ma Agencja wiąże się ze wzrostem efektów zdrowotnych w obu ramionach modelu o [REDACTED] oraz wzrostem różnicy efektów o [REDACTED] (na korzyść interwencji), co wskazuje, że powyższe dane wejściowe pozostają bez istotnego wpływu na wyniki i wnioskowanie z analizy.
Rozdział 6.3. Tabela 50. str. 66	„Zmiany na rynku oparto na opiniach 6 ekspertów klinicznych w ramach Advisory Board. Brak informacji dotyczącej metody szacowania tych wartości.” <u>Odpowiedź:</u> Konsensus ekspertów, na podstawie dyskusji podczas spotkania Advisory Board.
Rozdział 5.4. str. 61 Rozdział 10 str. 74	„W ocenie analityków Agencji w przypadku populacji z wyjściowym EDSS >6,5-8,0 komparator został określony niewłaściwie, tj. we wskazanej populacji komparator stanowić powinna najlepsza opieka standardowa (BSC, ang. best supportive care). Wnioskodawca przedstawił w uzupełnieniu o wymagania minimalne zestawienie kosztów terapii BSC we wskazanej populacji, nie jest to jednak formalna analiza kosztów-konsekwencji (zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych).” <u>Odpowiedź:</u> Jak przedstawiono w piśmie z odpowiedziami na „minimalne wymagania” nie istnieje możliwość oszacowania skuteczności i bezpieczeństwa inebilizumabu w populacji zawężonej do EDSS 7,0-8,0, z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4. W ramach najlepszej opieki standardowej (BSC) w przypadku braku dostępności do leczenia celowanego pacjenci z EDSS >6,5 mogą stosować terapie rekomendowane przez wytyczne kliniczne, takie jak: rytuksymab, mykofenolan mofetylu oraz azatiopryna. Jednak wszystkie wskazane opcje terapeutyczne stosowane są <i>off-label</i>, a rekomendacje kliniczne podkreślają, iż brak jest wiarygodnych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności tych leków w NMOSD. Mając na uwadze powyższe ograniczenia, porównanie inebilizumab vs najlepsza opieka standardowa (BSC) w populacji zawężonej do EDSS 7,0-8,0 z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 przeprowadzono wyłącznie w formie zestawienia kosztów porównywanych technologii medycznych.

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

2) Uwagi do analiz wnioskodawcy

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.

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.

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 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 (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkował nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki

zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.);

- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
- 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.);
- 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
- 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
- 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
- 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.