

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	DOWM.4131.8.2026
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego 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 2023 r. poz. 1640). 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 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

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. 2025 r., poz. 907 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)

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:

██████████ ██████████

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

██████████

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

████████████████████

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

████████████████████

██████████

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:

██████████

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.

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

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.

**Przedstawiciel / pracownik wnioskodawcy w przedmiotowym postępowaniu
refundacyjnym AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o**

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

.....

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

.....

(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdziały: 2, 3.3, 4.1.1, 4.1.1.3, 5.3, 6.3 strony: 10, 12, 13, 20-23, 29, 43-44, 50-52	Uwaga AWA (rozdz. 3.3): „W opinii analityków Agencji zestaw komparatorów nie jest kompletny i powinien obejmować również RTX i immunoglobuliny. [...]” Odpowiedź Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko wyrażone w rozdz. 1.1.1 odpowiedzi na uwagi dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych, z następującym uzupełnieniem. Rytuksymab nie posiada rejestracji w leczeniu NMOSD, a jego stosowanie ma charakter leczenia poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>off-label</i>). Lek nie jest finansowany w ramach programu lekowego dedykowanego NMOSD, lecz wyłącznie w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Finansowanie w trybie RDTL stanowi z definicji ustawowej świadczenie indywidualne, doraźne i warunkowe, uruchamiane w sytuacjach wyjątkowych po wyczerpaniu dostępnych metod leczenia, przez co nie tworzy ono powszechnego standardu opieki w koszyku świadczeń gwarantowanych. Zgodnie z danymi Centrum e-Zdrowia przytoczonymi przez Agencję, w latach 2023-2025 rytuksymabem w ramach RDTL w kodzie ICD-10: G36 leczono od 9 do 10 pacjentów rocznie w skali całego kraju. Należy przy tym zaznaczyć, że na podstawie dostępnych danych rejestrowych udostępnionych przez Centrum e-Zdrowia nie jest znana szczegółowa charakterystyka kliniczna tych chorych, stopień ich wyjściowej niesprawności, status przeciwciał anty-AQP4 ani linia leczenia, w której lek ten był podawany. Brak jest zatem podstaw, by utożsamiać tę grupę pacjentów ze ściśle zdefiniowaną populacją wnioskowaną, kwalifikującą się do leczenia rawulizumabem. Dla porównania, wnioskodawca oszacował populację docelową [REDACTED] w II roku refundacji. Technologia stosowana u kilku chorych rocznie w indywidualnym trybie ratunkowym nie jest sposobem postępowania, który zostanie zastąpiony przez wnioskowaną interwencję w rozumieniu Wytocznych AOTMiT. Włączenie rytuksymabu do formalnej syntezy ilościowej w analizie klinicznej napotyka ponadto na istotne bariery metodyczne. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednich (<i>head-to-head</i>) dla rawulizumabu i rytuksymabu. Z kolei jedyne opublikowane badanie z randomizacją dla rytuksymabu (<i>RIN-1</i>, Tahara 2020) objęło nieliczną próbę chorych (N = 38) o odmiennym profilu klinicznym, w tym pacjentów z postacią

	jednofazową oraz bez wymogu wystąpienia rzutu w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W przeglądzie systematycznym <i>Clardy 2024</i> wykazano, że ze względu na znaczną heterogeniczność populacji badanie <i>RIN-1</i> nie kwalifikuje się do włączenia do metaanaliz sieciowych (NMA) z badaniami nowo rejestrowanych przeciwciał monoklonalnych. Dodatkowo, warto w tym miejscu nadmienić, że w <i>RIN-1</i> nie badano pacjentów po niepowodzeniu satralizumabu, większość danych RTX pochodzi z ery przed terapiami celowanymi, a zatem nie wykazano, że pacjenci po niepowodzeniu inhibitora IL-6R odpowiadają na RTX tak samo jak populacja historyczna. Niezależnie od powyższego wnioskodawca wskazuje, że uwzględnienie rytuksymabu nie zmieniałoby kierunku wniosków analizy klinicznej. Wszystkie dostępne dowody porównawcze, pochodzące zarówno ze źródeł włączonych do AKL, jak i ze źródła zidentyfikowanego przez samą Agencję (choć, co należy mocno podkreślić, związane z licznymi ograniczeniami, jak heterogenne populacje w poszczególnych badaniach, różne etapy leczenia, różne definicje punktów końcowych, ograniczona liczebności badań ze względu na ocenę w chorobie rzadkiej, itp.) spójnie wskazują na wyższość rawulizumabu: • w metaanalizie sieciowej <i>John 2025</i> rawulizumab uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia interwencją najskuteczniejszą w zakresie wydłużenia czasu do pierwszego rzutu wśród chorych serododatnich AQP4 (SUCRA 0,92), przed rytuksymabem (SUCRA 0,90). Autorzy publikacji wnioskowali, że: „rawulizumab okazał się optymalną opcją terapeutyczną [w populacji ogólnej] (HR 0,00 (95% CrI 0,00–0,03), SUCRA 0,99), z 98-procentowym prawdopodobieństwem, że jest terapią przewyższającą pozostałe pod względem wydłużenia czasu do nawrotu w NMOSD. Potwierdziły to analiza dodatkowa rocznego wskaźnika nawrotów oraz analiza wrażliwości przeprowadzona w grupie pacjentów serododatnich”. • w metaanalizie sieciowej <i>Barzegar 2026</i>, przywołanej w rozdz. 4.2.1 AWA, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rytuksymabem a rawulizumabem w zakresie czasu do pierwszego rzutu choroby ani w analizie monoterapii, ani terapii skojarzonych, przy jednoczesnym uplasowaniu rawulizumabu na pierwszej pozycji w rankingu oraz znaczącej korzyści liczbowej przy ocenie czasu do pierwszego nawrotu; w przypadku porównania rytuksymabu vs rawulizumab +/- IST to ryzyko było 5-krotnie wyższe w danym czasie wśród otrzymujących rytuksymab; • w retrospektywnej analizie danych z praktyki klinicznej <i>Bilodeau 2026</i> inhibitory C5 (N = 21) w porównaniu z
--	---

	rytuksymabem (N = 192) wiązały się z istotnie mniejszym ryzykiem nawrotu, HR = 0,12 (95% CI: 0,07; 0,24), oraz mniejszą częstością ciężkich zakażeń – stosunek współczynników zapadalności wyniósł 0,16 (95% CI: 0,05; 0,42). Warto wspomnieć, że wg Bilodeau RTX nie reprezentuje obecnego optimum terapeutycznego i autorzy nie zalecają uwzględniania go jako pierwszoliniowego leczenia, gdy są dostępne zarejestrowane terapie. .
Rozdziały: 2, 3.3, 4.1.1, 4.1.1.3, 5.3, 6.3 strony: 10, 12, 13, 20-23, 29, 43-44, 50-52	Uwaga AWA (rozdz. 3.3): „W opinii analityków Agencji zestaw komparatorów nie jest kompletny i powinien obejmować również RTX i immunoglobuliny. [...] immunoglobuliny stanowią opcję terapeutyczną w leczeniu długoterminowym w wybranych sytuacjach klinicznych, a kryteria kwalifikacji do programu B.67 obejmują nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego lub przeciwwskazania do jego zastosowania” Odpowiedź Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko wyrażone w rozdz. 1.1.1 odpowiedzi na uwagi dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych. W odniesieniu do dożylnych immunoglobulin (IVIg) należy wskazać na odmienne pozycjonowanie terapeutyczne tej technologii. Aktualne wytyczne kliniczne (<i>PTN 2025, SNS 2025, MENACTRIMS 2026</i>) sytuują immunoglobuliny przede wszystkim jako opcję leczenia ostrej fazy rzutu choroby w przypadku braku odpowiedzi na steroidoterapię dożylną lub przy przeciwwskazaniach bądź niedostępności plazmaferezy. Należy dodać, że w populacji po niepowodzeniu satralizumabu nie istnieją praktycznie żadne dane wskazujące na IVIg jako standard długoterminowej terapii modyfikującej przebieg choroby. Aktualne dane kliniczne dla IVIg mają charakter głównie leczenia rzutów lub szczególnych sytuacji klinicznych. Stanowisko to wprost odzwierciedlają opinie ekspertów klinicznych przywołane w Analizie Weryfikacyjnej Agencji, immunoglobuliny nie zostały przez nich wskazane jako komparator (prof. Alina Kułakowska, prof. Monika Adamczyk-Sowa i dr hab. Milena Świtońska), podobnie prof. Konrad Rejdak wskazał, że terapia ta jest stosowana „głównie do leczenia zaostrzeń choroby”. W zakresie profilaktyki długoterminowej jedynie wytyczne <i>NEMOS 2024</i> traktują immunoglobuliny jako opcję niszową, zarezerwowaną dla wybranych sytuacji (populacja pediatryczna, bezwzględne przeciwwskazania do leków celowanych), podkreślając brak badań RCT i opieranie się wyłącznie na opisach serii przypadków. Krajowe obowiązujące wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2025 r. nie wskazują immunoglobulin dożylnych w leczeniu przewlekłym (gdzie umiejscawiają

	rawulizumab i satralizumab), a jedynie w leczeniu opornych na sterydy rzutów choroby.
Rozdział: 4.1.1.3, strona 29	Uwaga AWA (rozdz. 4.1.1.2): „W grupie kontrolnej badania CHAMPION-NMOSD 72,3% pacjentów stosowało wyjściowo IST, natomiast 27,7% pacjentów nie stosowało IST. W konsekwencji część pacjentów otrzymywała jedynie placebo, którego uwzględnienie jako komparatora jest niezasadne.” Odpowiedź 13 z 47 chorych (27,7%) w zewnętrznej kohorcie kontrolnej z badania PREVENT nie otrzymywało jednoczasowego leczenia immunosupresyjnego. Wnioskodawca zwraca jednak uwagę, że w badaniu CHAMPION-NMOSD zaplanowano analizy w podgrupach wyróżnionych właśnie ze względu na równoległe stosowanie IST, a ich konstrukcja zapewnia porównywalność ramion: • chorzy stosujący dodatkowo IST (28 vs 34): HR = 0,031 (95% CI: 0,000; 0,234), p < 0,0001; • chorzy niestosujący dodatkowo IST (30 vs 13): HR = 0,021 (95% CI: 0,000; 0,176), p < 0,0001. Podgrupa chorych otrzymujących IST w obu ramionach odpowiada porównaniu RAW + IST vs IST, czyli dokładnie temu porównaniu, którego oczekuje Agencja, i obejmuje 62 z 105 chorych włączonych do analizy. Wynik jest w niej istotny statystycznie i zgodny co do kierunku oraz rzędu wielkości z wynikiem dla populacji ogółem. Podnoszona przez Agencję obecność chorych otrzymujących wyłącznie placebo nie stanowi zatem źródła obciążenia wyniku na korzyść rawulizumabu – przeciwnie, porównanie w podgrupie z IST daje oszacowanie nieco bardziej konserwatywne (HR = 0,031) niż porównanie w podgrupie bez IST (HR = 0,021).
Rozdział: 4.1.1.1, strona 24	Uwaga AWA (rozdz. 4.1.1.1): „Analitycy Agencji zidentyfikowali publikację Pittock 2026 [...] Publikacja została opublikowana online 13 lipca 2026 r., tj. w dniu przeprowadzenia przez wnioskodawcę aktualizacji przeglądu systematycznego [...] i nie została uwzględniona w AKL wnioskodawcy.” Odpowiedź Aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzono 13 lipca 2026 r., czyli w dniu udostępnienia publikacji <i>Pittock 2026</i> w wersji online, przed jej indeksacją w przeszukiwanych bazach – nie została zatem odnaleziona w ramach tego wyszukiwania. Jednocześnie wnioskodawca wskazuje, że wyniki przedstawione w <i>Pittock 2026</i> zostały w AKL uwzględnione – jako doniesienie konferencyjne <i>Pittock 2025</i>, prezentujące końcowe wyniki fazy

	długoterminowej obserwacji przy tej samej dacie odcięcia danych (14.06.2024 r.). Zestawienie parametrów obu źródeł nie wykazuje rozbieżności:		
	Parametr	<i>Pittock 2025</i> (ab. konf., rozdz. 5.4 AKL)	<i>Pittock 2026</i> (rozdz. 4.2.1 AWA)
	Mediana okresu obserwacji	170,3 tyg. (zakres: 11,0–243,0)	170,3 tyg. (zakres: 11,0–243,0)
	Ekspozycja	189,7 pacjentolat	189,7 pacjentolat
	Liczba potwierdzonych rzutów	0/58	0/58
	Efekt względem kohorty PLC	redukcja ryzyka o 98,9% (95% CI: 91,8%; 100%), p < 0,0001	HR = 0,011 (95% CI: 0,000; 0,082), p < 0,0001
	Publikacja <i>Pittock 2026</i> nie wnosi zatem nowych wyników w zakresie skuteczności, lecz podnosi wiarygodność źródła z doniesienia konferencyjnego do publikacji pełnotekstowej.		
Rozdział 5.3.1., str. 43-45	<u>Nie uwzględniono RTX i immunoglobulin jako komparatorów, których zastosowanie jest możliwe zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (PTN 2025, SNS 2025, MENACTRIMS 2026, NEMOS 2024) i opiniami ekspertów.</u> Odpowiedź: W ramach analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Ultomiris w leczeniu NMOSD na etapie Analizy Problemu Decyzyjnego nie uznano terapii rytuksymabem jako właściwy komparator dla terapii rawulizumabem. Wynika to z faktu, że obecnie leczenie rytuksymabem nie jest finansowane w rozważanym wskazaniu, natomiast istnieje możliwość zastosowania go w ramach RDTL. W związku z brakiem systemowego finansowania w Polsce wskazanej terapii nie uznano jej za właściwy komparator dla wskazania leczenia pacjentów z NMOSD. W odniesieniu do nieuwzględnienia jako komparatora leczenia immunoglobulinami, aktualnie chorzy z chorobą Devica mogą otrzymać leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” (załącznik B.67). Należy przy tym zaznaczyć, że obecne wytyczne wskazują zastosowanie immunoglobulin jako zalecaną opcję korzystną szczególnie u dzieci i pacjentów z przeciwwskazaniami do innych metod leczenia lub jako terapia uzupełniająca, co wskazano na etapie Analizy Problemu Decyzyjnego, dlatego nie zasadne jest uwzględnienie zastosowania immunoglobulin jako właściwego komparatora dla leku Ultomiris, a jedynie jako leczenie wspomagające w terapii rawulizumabem. Warto przy tym zaznaczyć, że w analizie ekonomicznej mając na uwadze odnalezione wytyczne		

uwzględniono terapię immunoglobulinami jako leczenie uzupełniające w przypadku wystąpienia rzutów choroby, a wariant z zastosowaniem rytuksymabu testowano w ramach analizy wrażliwości.

Nie uwzględniono możliwości podania RAW w leczeniu skojarzonym z IST. Tymczasem do określenia czasu do wystąpienia rzutu choroby w wariancie 1. wykorzystano dane z badania Sato 2025, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie IST. Z kolei w wariancie 2. wykorzystano dane z badania CHAMPIO-NMOSD, w którym IST stosowano wyjściowo u 46,6% (27/58) pacjentów w ramieniu RAW, a zmiany w stosowanych równolegle IST były dozwolone dopiero po 106. tygodniu, chyba że u pacjenta wystąpił nawrót choroby lub zdarzenie niepożądane.

Odpowiedź: W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono możliwość zastosowania rawulizumabu w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym, co jest wprost podkreślone w opisie parametrów kosztowych w analizie ekonomicznej w Rozdziale 6.1. Leczenie immunosupresyjne zostało uwzględnione u wszystkich pacjentów w ramieniu rawulizumabu, co stanowi podejście konserwatywne. Uwzględnienie kosztów leczenia immunosupresyjnego jest bezpośrednio widoczne w uzyskanych wynikach analizy, gdzie ponad [REDAKTOWANE] kosztów ponoszonych w związku z refundacją leków, zarówno w Wariancie 1 jak i Wariancie 2, w ramieniu wnioskowanej interwencji wynika z kosztów leczenia towarzyszącego.

W wariancie 2. w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej populacji docelowej przyjęto wynik EDSS wynoszący 4,26. Tymczasem wariant 2. obejmuje subpopulację pacjentów niekwalifikujących się do leczenia satralizumabem, tj. głównie populację pacjentów z EDSS powyżej 6,5 do 7. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych odniósł się do uwagi, jednak nie zmienił przyjętej wartości wyjściowej EDSS w wariancie 2. Podtrzymał założenie oparte na danych z badania CHAMPION-NMOSD, argumentując, że populacja pacjentów niekwalifikujących się do leczenia satralizumabem obejmuje również chorych z EDSS $\leq 6,5$, dlatego przyjęcie średniej wartości EDSS na podstawie danych z badania CHAMPION-NMOSD jest zasadne. Należy jednak wskazać na niespójność argumentacji wnioskodawcy, który w innym miejscu wskazał, że rozbieżność w kryteriach kwalifikacji między oboma lekami dotyczy przede wszystkim dopuszczalnego zakresu niesprawności mierzonej w skali EDSS. (...) Tym samym populacja pacjentów kwalifikujących się wyłącznie do rawulizumabu obejmuje przede wszystkim chorych z wartością EDSS powyżej 6,5 i nieprzekraczającą 7 (...) Należy odnotować, że do terapii satralizumabem nie kwalifikują się również pacjenci, u których występują przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania wymienione w ChPL satralizumabu ograniczają się do „nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą”, co stanowi standardowe i wąskie kryterium wykluczenia, wspólne dla praktycznie wszystkich produktów leczniczych. Z uwagi na znikomą częstość występowania tego typu przeciwwskazań w praktyce klinicznej oraz brak możliwości wiarygodnej estymacji epidemiologicznej tej subpopulacji, nie została ona odrębnie uwzględniona w niniejszym oszacowaniu. W konsekwencji, w kalkulacji skoncentrowano się na subpopulacji pacjentów z EDSS równym 7 jako miarodajnym przybliżeniu liczebności populacji objętej rozszerzonymi wskazaniami rawulizumabu względem satralizumabu.

Odpowiedź: Rozbieżność między proponowanymi kryteriami włączenia do leczenia rawulizumabem i obowiązującymi kryteriami dla satralizumabu faktycznie dotyczą w pierwszej kolejności kryterium stanu pacjentów mierzonego wg EDSS. Jednocześnie pomimo że jest ono głównym kryterium różniącym, nie stanowi ono jedyne kryterium, które uniemożliwia zastosowanie satralizumabu w leczeniu NMOSD a dopuszcza leczenie rawulizumabem, z tego względu uznano za niewłaściwe przeprowadzenie obliczeń wyłącznie dla pacjentów z EDSS w zakresie 6,5-7. Jednocześnie przeprowadzenie obliczeń przy początkowym przyjęciu EDSS na podstawie danych z badania CHAMPION-NMOSD obejmującego pacjentów niekwalifikujących się do leczenia satralizumabem umożliwia w sposób rzeczywisty określić efekty osiągane w trakcie leczenia wskazanej subpopulacji oraz koszty z tym związane.

W modelu uwzględniono dziewięć stanów zdrowia, odpowiadających wynikom w EDSS od 1 do 9. Tymczasem do programu lekowego mogą być włączani pacjenci z wynikiem EDSS od 0. W konsekwencji w modelu nie uwzględniono wszystkich stanów zdrowia, do których mogą być przypisani pacjenci z populacji docelowej. W odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, „że do analizy wykorzystano model kohortowy, który nie wykorzystuje rozkładów wartości tylko opiera się na wartościach średnich. W analizie podstawowej w obu wariantach przyjęto początkowy EDSS powyżej 4 (Wariant 1: 4,05 i Wariant 2: 4,26) w oparciu o badania kliniczne właściwe dla rozważanego problemu zdrowotnego. Mając na uwadze zastosowaną strukturę modelu ekonomicznego, w której EDSS może nie ulegać zmianie w przypadku odpowiedzi na leczenie lub wzrosnąć w przypadku wystąpienia rzutów choroby oznacza, że pacjenci nie będą osiągać stanu zdrowia z EDSS niższym niż 4. Ponad to biorąc pod uwagę wnioskowane wskazania, tj. zastosowanie wnioskowanej interwencji u pacjentów z niepowodzeniem leczenia satralizumabem oraz pacjentów niekwalifikujących się do leczenia satralizumabem należy oczekiwać, że pacjenci z EDSS równym 0 będą stanowili marginalny odsetek chorych kwalifikowanych do

leczenia rawulizumabem dlatego uznano, że obliczenia dla pacjentów z EDSS równym 0 będą odzwierciedlać nierealistyczną sytuację pacjentów z NMOSD. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wykonano obliczenia dla pacjentów z EDSS równym 1, co odzwierciedla skrajną sytuację w przypadku leczenia pacjentów w ramach programu lekowego.”

Odpowiedź: Słusznie zauważono, że zastosowany model nie uwzględnia pacjentów z EDSS równym 0, jednakże wynika to z braku potrzeby uwzględniania wskazanego stanu w analizie. Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy uśrednionego pacjenta, który reprezentuje ogół populacji spełniającej kryteria dla rozważanego problemu zdrowotnego. Jako że zespół Devica cechuje się dynamicznym przebiegiem choroby oraz znacznym pogorszeniem sprawności pacjentów w przypadku wystąpienia rzutów choroby nierealnym jest wariant, w którym średnia wartość EDSS dla pacjentów objętych wskazaną jednostką chorobową będzie wynosiła 0. Początkowa charakterystyka pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji dla wnioskowanej subpopulacji pochodziła z badań dla zastosowania rawulizumabu w leczeniu NMOSD, w związku z czym prezentują one rzeczywiste charakterystyki pacjentów, u których lek Ulimiris zostanie zastosowany. Jednocześnie zastosowany model Markowa nie uwzględnia możliwości obniżenia EDSS w trakcie leczenia co oznacza, że w rozpatrywanym w obliczeniach horyzoncie czasowym EDSS nie może być niższy niż w momencie rozpoczęcia obserwacji.

Dla kategorii EDSS 1-4 w wariantcie 1. i 2., a także dla kategorii EDSS>7 w wariantcie 2. przyjęto zerowe efekty zdrowotne. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych, przedstawił uzasadnienie dla przyjęcia zerowych efektów zdrowotnych. Wskazał w nim, że zarówno w wariantcie 1. jak i wariantcie 2. przyjęto początkowy uśredniony stan chorego na podstawie badań klinicznych właściwych dla poszczególnych wskazań (tj. EDSS równy 4,05 w wariantcie 1 na podstawie danych z badania Sato 2025 oraz EDSS równy 4,26 w wariantcie 2 na podstawie charakterystyki pacjentów z badania CHAMPION-NMOSD). Jednocześnie przyjęto, że u pacjenta EDSS może pozostać bez zmian lub wzrosnąć, w konsekwencji pacjenci nie mogą osiągnąć stanu sprawności poniżej 4,05 w wariantcie 1 oraz 4,26 w wariantcie 2.

Odpowiedź: W modelu elektronicznym zastosowanym na potrzeby obliczeń zaimplementowano model Markowa, w którym określano początkowe charakterystyki pacjentów, w tym stan sprawności wg EDSS. W przypadku niewystąpienia zdarzenia, które obniżałoby sprawność chorego (rzut choroby) lub zgonu, chory pozostawał we wcześniej zdefiniowanym stanie sprawności, natomiast wystąpienie zdarzenia powodowało przejście pacjenta do kolejnego stanu, który został zdefiniowany w ramach modelu.

	Jednocześnie w modelu nie dopuszczono możliwości obniżenia EDSS względem wartości początkowej oraz po jego zwiększeniu na skutek rzutu choroby. Następnie model zliczał czas przebywania pacjenta w danym stanie sprawności wg EDSS oraz przypisywał użyteczności dla poszczególnych EDSS, co posłużyło do obliczenia lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Osiągane efekty zdrowotne zależały bezpośrednio od przyjętego początkowego EDSS. W obu wariantach analizy początkowy EDSS wynosił powyżej 4, dlatego nie osiągnano efektów zdrowotnych w stanie EDSS poniżej 4. W analizie wrażliwości testowano wariant, gdzie początkowe EDSS wynosiło 1, w związku z czym zostały naliczone efekty w stanie EDSS 1-4. Podsumowując, w zastosowanym modelu uwzględniano efekty dla wszystkich stanów zdrowotnych, ale jeśli pacjent nie znajdował się w danym stanie wg EDSS, dla danego stanu zarówno LY jak i QALY wynosiły 0. <u>Model nie uwzględnia możliwości powrotu do zdrowia po rzucie choroby (który jest typowo związany z poprawą/spadkiem wyniku w skali EDSS). W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca został poproszony o uwzględnienie możliwości powrotu do zdrowia po rzucie choroby, jednak w swojej odpowiedzi nie odniósł się do ww. uwagi.</u> Odpowiedź: W przyjętym modelu ekonomicznym nie uwzględniono możliwości powrotu do zdrowia po rzucie choroby. W modelu ekonomicznym uwzględniono jako główne zdarzenie występowanie rzutów choroby, które powodują zwiększenie EDSS, przy czym rozróżniono je ze względu na powodowanie trwałej niepełnosprawności. Założenie to stanowi właściwe przybliżenie z następujących powodów: • model ekonomiczny uwzględnia pacjentów z określoną początkową charakterystyką pacjentów, przy założeniu braku rzutu choroby w momencie włączenia dla leczenia porównywanymi interwencjami. Mając na uwadze przebieg NMOSD pacjenci nie będą osiągać niższego EDSS niż początkowo przyjęty. W praktyce klinicznej poprawa neurologiczna po rzucie NMOSD jest możliwa i została opisana zarówno w badaniach klinicznych, jak i seriach przypadków. Model ekonomiczny nie uwzględniał tej możliwości nie dlatego, że poprawa nie występuje, lecz dlatego, że przyjęto uproszczenie metodologiczne polegające na ujęciu w modelowaniu wyłącznie trwałej akumulacji niesprawności związanej z rzutami. • w modelu wyróżniono występowanie dwóch typów rzutu choroby – powodujące niepełnosprawność oraz niepowodujące niepełnosprawności. Efekty zdrowotne w obliczeniach naliczano wg całkowitych wartości EDSS. Jako że w obliczeniach uwzględniono, że rzut choroby niepowodujący niepełnosprawności spowoduje wzrost EDSS o 0,69, pojedynczy rzut choroby nie będzie
--	---

	powodował przejścia do kolejnego EDSS w przeciwieństwie do rzutów powodujących niepełnosprawność, gdzie średnią zmianę określono na 2,95. Mając na uwadze powyższe, przyjęte założenia w sposób właściwy odzwierciedlają przebieg NMOSD. <u>Wnioskodawca, na etapie odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych wskazał, że przeprowadził dodatkowy wariant oszacowań w analizie wrażliwości zakładający rozliczanie podania RAW w warunkach hospitalizacji. Jednakże w przekazanej dokumentacji wariant ten nie został przedstawiony.</u> Odpowiedź: Omyłkowo, do odpowiedzi na pismo Agencji w sprawie <u>niespełnienia wymagań minimalnych, nie załączono wyników wariantu analizy dotyczącego podania rawulizumabu w ramach hospitalizacji.</u> Po przeprowadzeniu obliczeń w podanym wariantcie w populacji leczonej satralizumabem uzyskano wartość wskaźnika ICUR w wysokości [REDACTED] i jest on wyższy o 0,5% względem analizy podstawowej (analiza podstawowa: [REDACTED]). Dla populacji niekwalifikującej się do leczenia satralizumabem uzyskano wynik [REDACTED] i jest on wyższy od analizy podstawowej o 0,5% (analiza podstawowa: [REDACTED]).
--	--

* 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), 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);
- 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);
- 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);

- 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);
- 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.