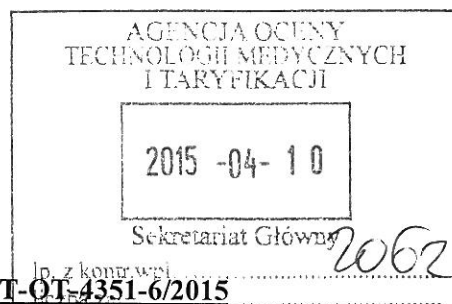


Warszawa, 10 kwietnia 2015

Sz. P. dr n. med. Wojciech J. Matusiewicz
Prezes Agencji Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji

Agencja Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. I. Krasickiego 26
02-611 Warszawa



Dotyczy: Zgłoszenie uwag do analizy weryfikacyjnej nr AOTMiT-OT-4351-6/2015

Szanowny Panie Prezesie,

W imieniu Wnioskodawcy, firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o., w załączeniu przekazuję uwagi do analizy weryfikacyjnej nr AOTMiT-OT-4351-6/2015 z dnia 03 kwietnia 2015 dla produktu leczniczego:

AUBAGIO (teriflunomide)
14 mg, tabletki powlekane
28 tabletek; kod EAN: 5909991088170

będącego przedmiotem wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „*Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10 G35)*” wraz z deklaracją konfliktu interesów.

Z poważaniem,

Katarzyna Mrozowska-Gęsicka
Market Access/Regulatory Manager

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-6/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (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. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

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 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:

Katarzyna Mrozowska-Gęsicka

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

O objęcie refundacją leku AUBAGIO (teryflunomid) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10 G35).

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

~~F~~ Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Posiadanie akcji grupy SANOFI

Jestem świadoma/ły odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁵ niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKl 10.04.2015 K. Adamski - Bendhe

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																
Rozdział 3.2, str. 27,	<p>Zdaniem analityków Agencji, pozostałe dwa opracowania przedstawione przez Wnioskodawcę nie są przeglądami systematycznymi (wg kryteriów Cooka) z powodu braku predefiniowanych kryteriów selekcji badań klinicznych do przeglądu oraz braku szczegółowej strategii wyszukiwania, czy też krytycznej oceny opisywanych badań.</p> <p>Uwaga niezasadna. Zarówno przegląd <i>Hadjigeorgiou 2013</i>, jak i <i>He 2012</i> spełniają kryteria systematyczność wg kryteriów Cook. Na potwierdzenie tego stwierdzenia zamieszczono fragmenty pochodzące z opisywanych opracowań lub wskazano miejsca w tych opracowaniach, wskazujące na spełnienie poszczególnych kryteriów.</p> <p><i>Hadjigeorgiou 2013</i></p> <table border="1" data-bbox="400 600 1410 936"> <thead> <tr> <th>Kryteria Cook</th> <th>Tak/Nie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:</td> <td><i>The search criterion used the term 'multiple sclerosis', and the following limits were imposed: 'Randomized Controlled Trial', 'Humans', 'English' and 'All Adult'.</i>(str. 434).</td> </tr> <tr> <td>Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:</td> <td>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia znajdują się w podrozdziale <i>Eligibility criteria</i> (str. 434).</td> </tr> <tr> <td>Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:</td> <td>Tabela przedstawiona w załączniku 3 (Supplementary Table 2.). Dodatkowo, wiadomym jest, że włączano jedynie badania RCT, zgodnie z kryteriami włączenia.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>He 2012</i></p> <table border="1" data-bbox="400 965 1410 1301"> <thead> <tr> <th>Kryteria Cook</th> <th>Tak/Nie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:</td> <td>Słowa kluczowe wykorzystane w strategii wyszukiwania przedstawiono w załączniku <i>Keywords for searching the Cochrane MS Group Specialised Register</i> (str. 31)</td> </tr> <tr> <td>Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:</td> <td>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia znajdują się w podrozdziale <i>Criteria for considering studies for this Review</i> (str. 5)</td> </tr> <tr> <td>Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:</td> <td>Krytyczną ocenę wiarygodności badań włączonych do analizy zamieszczono w podrozdziale <i>Quality of the Evidence</i> (str. 13) oraz w podrozdziale <i>Characteristics of included studies</i> (od str. 17)</td> </tr> </tbody> </table>	Kryteria Cook	Tak/Nie	Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	<i>The search criterion used the term 'multiple sclerosis', and the following limits were imposed: 'Randomized Controlled Trial', 'Humans', 'English' and 'All Adult'.</i> (str. 434).	Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia znajdują się w podrozdziale <i>Eligibility criteria</i> (str. 434).	Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tabela przedstawiona w załączniku 3 (Supplementary Table 2.). Dodatkowo, wiadomym jest, że włączano jedynie badania RCT, zgodnie z kryteriami włączenia.	Kryteria Cook	Tak/Nie	Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Słowa kluczowe wykorzystane w strategii wyszukiwania przedstawiono w załączniku <i>Keywords for searching the Cochrane MS Group Specialised Register</i> (str. 31)	Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia znajdują się w podrozdziale <i>Criteria for considering studies for this Review</i> (str. 5)	Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Krytyczną ocenę wiarygodności badań włączonych do analizy zamieszczono w podrozdziale <i>Quality of the Evidence</i> (str. 13) oraz w podrozdziale <i>Characteristics of included studies</i> (od str. 17)
Kryteria Cook	Tak/Nie																
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	<i>The search criterion used the term 'multiple sclerosis', and the following limits were imposed: 'Randomized Controlled Trial', 'Humans', 'English' and 'All Adult'.</i> (str. 434).																
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia znajdują się w podrozdziale <i>Eligibility criteria</i> (str. 434).																
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tabela przedstawiona w załączniku 3 (Supplementary Table 2.). Dodatkowo, wiadomym jest, że włączano jedynie badania RCT, zgodnie z kryteriami włączenia.																
Kryteria Cook	Tak/Nie																
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Słowa kluczowe wykorzystane w strategii wyszukiwania przedstawiono w załączniku <i>Keywords for searching the Cochrane MS Group Specialised Register</i> (str. 31)																
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia znajdują się w podrozdziale <i>Criteria for considering studies for this Review</i> (str. 5)																
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Krytyczną ocenę wiarygodności badań włączonych do analizy zamieszczono w podrozdziale <i>Quality of the Evidence</i> (str. 13) oraz w podrozdziale <i>Characteristics of included studies</i> (od str. 17)																
Rozdział 3.2, str. 29, Komentarz analityka Agencji pod Tabelą 13.	<p><u>Komentarz analityka Agencji:</u> w opracowaniu <i>Hutchinson 2014</i>, TER 14 mg był jednym z komparatorów, z którym porównywano BG-12, który nie stanowi komparatora w ramach niniejszej analizy.</p> <p>Zgodnie z przyjętymi w analizie kryteriami włączenia w ramach przeglądu opracowań wtórnych, komparator nie stanowił kryterium wykluczenia. Do analizy włączano wszystkie przeglądy systematyczne spełniające kryterium interwencji i populacji. Ocena BG-12 w porównaniu z TER (gdzie TER stanowi komparator) nadal umożliwia ocenę skuteczności/bezpieczeństwa TER. W analizie TER został zatem potraktowany jako interwencja, nie zaś komparator.</p>																
Rozdział 3.2, str. 29, Komentarz analityka Agencji pod Tabelą 13.	<p><u>Komentarz analityka Agencji:</u> Wyniki przeglądu przedstawiono jedynie dla interwencji, które stanowią komparatory dla TER 14 mg w ramach niniejszej analizy.</p> <p>Zgodnie z przyjętymi w analizie kryteriami włączenia w ramach przeglądu opracowań wtórnych, komparator nie stanowił kryterium wykluczenia. Do analizy włączano wszystkie przeglądy systematyczne spełniające kryterium interwencji i populacji. Ocena BG-12 w porównaniu z TER (gdzie TER stanowi komparator) nadal umożliwia ocenę skuteczności/bezpieczeństwa TER. W analizie TER został zatem potraktowany jako interwencja, nie zaś komparator.</p>																
Rozdział 3.3.1.5, str. 38,	<p><u>Zdaniem analityków Agencji</u> traktowanie powyższych badań jako badań jednoramiennych, poprzez przedstawienie wyników jedynie z ramienia TER, nie jest właściwe. W opinii analityków AOTMiT, pełniejszy obraz dot. efektywności klinicznej daje przedstawienie porównania wyników uzyskanych w dwóch grupach, nawet jeżeli w grupie kontrolnej pacjenci otrzymali PLC.</p> <p>W ramach analizy badania <i>TEMISO</i> i <i>TOWER</i> nie zostały potraktowane jako badania jednoramienne, a jedynie jako pojedyncze ramiona z badań RCT, które należy traktować jako</p>																

	<p>uzupełnienie wyników porównania pośredniego TER vs INF-beta 1a spełniającego w pełni wymogi formalne (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych). Celem uwzględnienia wyników z pojedynczych ramion z badań RCT było potwierdzenie skuteczności TER udokumentowanej na podstawie porównania pośredniego z INF-beta 1a m.in. przez przedstawienie wyników w dłuższych okresach obserwacji (m.in. ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS, liczba chorych z potwierdzonymi rzutami MS) bądź punktów końcowych, których nie oceniano w badaniu <i>TENERE</i> (m.in. skorygowana roczna częstość hospitalizacji, roczna częstość rzutów). Dodatkowo należy zaznaczyć, że poglądowe wyniki dla porównania TER vs PLC zostały przedstawione na podstawie przeglądu systematycznego <i>Brunetti 2013</i>. Należy zdecydowanie podkreślić, że poza przedstawieniem wyników dla porównania TER vs IFN beta-1a, nie istniała konieczność uwzględnienia danych z badań <i>TEMSo</i> i <i>TOWER</i>. Prezentacja tych danych wynikała jednak z chęci ukazania możliwie najpełniejszego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa TER w analizowanej populacji. Uwaga Analityków AOTM jest zatem niezasadna, ponieważ dodatkowe czynności wykonane w ramach analizy HTA, dające jedynie szerszą perspektywę, nie powinny podlegać krytycznej ocenie.</p>
<p>Rozdział 3.3.3, str. 45, Podpis pod tabelą 24.</p>	<p>*Wyniki przedstawione w powyższej tabeli zaczerpnięto z suplementu do publikacji O'Connor 2011, w którym podano, że okres obserwacji wynosił max. 227 tyg. W AKL Wnioskodawcy podano, że faza przedłużona badania <i>TEMSo</i> trwała max. do 292 tyg. jednak jest to informacja zaczerpnięta z rejestru badań klinicznych <i>clinicaltrials.gov</i>. Zdaniem analityków Agencji dane te, jako nieopublikowane mają mniejszą wiarygodność.</p> <p>W suplementcie O'Connor 2011 podano odwołanie do <i>clinicaltrials.gov</i> (ClinicalTrials.gov number, NCT00803049), w związku z czym dane przedstawione na stronie badania uznano za wiarygodne i najbardziej aktualne (ostatnia aktualizacja październik 2014).</p>
<p>Rozdział 3.3.4, str. 47,</p>	<p>Informacje pochodzące z dodatkowych dokumentów włączone przez analityków AOTM do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa (<i>Prescrire 2015</i> oraz <i>Prescrire 2014</i>) pokrywają się z informacjami uwzględnionymi w analizie Wnioskodawcy (m.in. z informacjami z ChPL, PSUR). Natomiast w publikacji <i>Prescrire 2015a</i> wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka terapii TER u chorych na RRMS jest niekorzystny. Należy jednak podkreślić, że w według danych PSUR, które pochodzą nie tylko z danych badań klinicznych, ale także z innych źródeł (np. zgłoszenia spontaniczne), wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku <i>Aubagio</i>[®] jako korzystny w leczeniu dorosłych na RRMS. Wniosek ten potwierdza także Europejska Agencja Leków (<i>Assessment report. AUBAGIO. International non-proprietary name: TERIFLUNOMIDE Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000</i>). EMA uznając stosunek korzyści do ryzyka dla leczenia TER za korzystny, zaznaczyła jednocześnie, że w odniesieniu do zdarzeń stanowiących szczególne zagrożenie dla chorych, należy podjąć następujące działania m.in. opracowanie PSUR, stworzenie planu zarządzania ryzykiem, kształcenie lekarzy oraz informowanie chorych o możliwych zagrożeniach. Działania te mają na celu zmniejszenie ryzyka związanego ze stosowaniem TER. Ponadto zidentyfikowane zagrożenia nie stanowią czynnika dyskwalifikującego stosowania TER w praktyce klinicznej, a jedynie sprawiają, że terapia ta powinna być dokładnie monitorowana, co jest w szczególności możliwe w przypadku leczenia chorych w ramach programu lekowego. W publikacji <i>Papadopoulou 2015</i>⁶, będącej opinią ekspercką, wskazano, że zdarzenia niepożądane spowodowane stosowaniem TER poddają się kontroli, jeśli chory jest odpowiednio monitorowany. Zdarzenia niepożądane żołądka i jelit oraz przerzedzenie włosów są zwykle odwracalne. W czasie pierwszych miesięcy leczenia TER konieczna jest kontrola czynności wątroby, jednak zazwyczaj wzrost aktywności ALT jest łagodny i bezobjawowy. Eksperci wskazali także, że ocena profilu bezpieczeństwa TER w znacznej mierze może opierać się na poznanym już, 15-letnim rozpoznaniu profilu bezpieczeństwa leflunomidu. Dodatkowo, TER ma znaczną przewagę nad innymi lekami stosowanymi w MS (m.in. interferonem, octanem glatirameru) pod względem drogi podania (TER podawany jest doustnie, w odróżnieniu od interferonu lub octanu glatirameru podawanych domięśniowo lub podskórnie).</p> <p>Z kolei publikacja <i>Kieseier 2014</i> odnosi się do bezpieczeństwa stosowania teryflunomidu u kobiet w ciąży. Należy zatem podkreślić, że w analizie Wnioskodawcy nie oceniano punktów końcowych odnoszących się do kobiet w ciąży bądź płodów, ponieważ teryflunomid nie jest wskazany w tej populacji.</p>
<p>Rozdział 4.2, str. 49-50,</p>	<p>Ograniczenie czasu trwania leczenia teryflunomidem do 7,13 lat było oparte na długości horyzontu badań potwierdzających skuteczności tej terapii. Uznano, że podejście takie jest wiarygodniejsze niż próba modelowania wszystkich okoliczności mogących doprowadzić do wykluczenia z programu lekowego z osobna, która to próba wymagałaby mnożenia kolejnych założeń w obliczu braku odpowiednich danych z badań. Warto jednocześnie zaznaczyć, że dla komparatora przyjęto taką samą długość terapii (7,13 lat) choć teoretycznie zgodnie z PL nie</p>

⁶ Papadopoulou A., Kappos L., Sprenger T., Safety of teriflunomide for the management of relapsingremittting multiple sclerosis, *Expert Opin. Drug Saf.* (2015) 14(5)

	<p>ma ograniczenia w długości jego stosowania. Przyjęte założenie nie obniża więc kosztu w ramieniu ocenianej technologii w sposób ją faworyzujący. Warto zwrócić uwagę, że wynik ICUR uzyskany przez autorów analizy przedstawiony w AWA w tab.31 jest zgodny z wynikami AOTMiT przedstawionymi w AWA w Tab. 35 – uwzględniającej inne założenie dot. czasu leczenia w PL/ kryteriów wykluczenia z PL.</p>
<p>Rozdział 4.2, str. 50 Komentarz analityków Agencji</p>	<p>Między analitykami AOTMiT a autorami analizy wystąpiły różnice w interpretacji zaleceń dot. premedykacji w terapii interferonem. Wskazane w analizie weryfikacyjnej zalecenia dotyczą ogółu chorych a nie wyszczególnionej podgrupy, dlatego w analizie założono, że premedykacja jest zalecana (i stosowana ze względu m.in. na niewielki koszt) u wszystkich chorych. Warto zwrócić uwagę, że przyjęty w analizie koszt nie występował w perspektywie płatnika publicznego – nie wpływając na wynik, a jedynie w pozostałych analizowanych perspektywach mając minimalny wpływ na wynik.</p>
<p>Rozdział 4.2, str. 54 Komentarz analityków Agencji</p>	<p>Pomimo, że ocena satysfakcji z leczenia w kwestionariuszu TSQM była drugorzędowym punktem końcowym badania TENERE, to z punktu widzenia analizy ważne jest, że ten punkt końcowy wskazywał na wyższą satysfakcję chorych stosujących teryflunomid co uzasadnia podjęte poszukiwania znalezienia zależności łączącej jakość życia w użytecznej formie z terapią (drogą podania leku). Jednocześnie należy zauważyć, że w analizie wrażliwości rozpatrywano również wariant zakładający brak wpływu drogi podania leku na jakość życia – co w ocenie autorów analizy wyczerpuje temat walidacji wyniku w tym aspekcie.</p>
<p>Rozdział 4.2, str. 54 Komentarz analityków Agencji</p>	<p>W analizie ekonomicznej wskazano argumenty uzasadniające wykorzystanie w analizie podstawowej danych z publikacji <i>Putzki 2009</i>. Jednocześnie zaznaczyć należy, przychyliając się do obserwacji analityków AOTMiT, że wybór publikacji nie ma wpływu na wartości inkrementalne – a jedynie na wartości całkowite uzyskiwane w porównywanych ramionach, co obrazuje AWA w Tab.36. Jednocześnie, stwierdzając, że publikacja, której wykorzystanie sugerowali analitycy AOTMiT nie daje skrajnych wyników dla wartości całkowitych w porównywanych ramionach (stąd nie uwzględniono jej w analizie wrażliwości) – skrajne wyniki dają publikacje, których wykorzystanie analizowano w analizie wrażliwości.</p>
<p>Rozdział 4.2, Str. 55 Komentarz analityków Agencji</p>	<p>Publikacja Orme 2007 wykorzystana była jedynie we wstępnej analizie wrażliwości (została ona wykluczona z analizy wrażliwości zamieszczonej w analizie, ponieważ w analizie wrażliwości zamieszczano publikacje dające skrajne wyniki). Ponadto, w przypadku wykorzystania danych z Orme 2007 uzyskiwany wynik inkrementalny jest taki sam jak dla analizy podstawowej, różnice występowałyby wyłącznie w całkowitych wartościach szacowanych efektów dla każdego z rozpatrywanych ramion terapii, ale nie miałyby to wpływu na wnioskowanie dot. opłacalności, które opiera się na stosunku inkrementalnych kosztów i efektów (a nie ich wartości całkowitych w poszczególnych ramionach).</p>
<p>Rozdział 4.4, str. 56</p>	<p>Autorzy analizy w przeglądzie innych analiz ekonomicznych skupili się na tych w formie osobnej publikacja. Stąd nie odniesiono się do odnalezionych przez analityków AOTMiT wyników stanowiących opinie/rekomendacje. W analizie odniesiono się jedynie do SMC gdyż tylko te wyniki odnaleziono w momencie pisania analizy w ramach dodatkowego przeglądu z wykorzystaniem wyszukiwarki google.</p>
<p>Rozdział 4.4, str.57</p>	<p>Model AE nie pozwala na założenie czasu leczenia w programie poza wartości określone w arkuszu „Parametry” jako minimalna i maksymalna. Nie można jednak uznawać tego za błąd (model podaje prawidłowe wyniki dla zakresu wartości uznanego przez autorów za prawdopodobny - dozwolony). Model nie ma jedynie „funkcjonalności” wykonywania obliczeń dla dowolnych wartości wykraczających poza dozwolony zakres. Umożliwienie wpisywania dowolnych wartości mogłoby powodować nierzeczywiste lub błędne wyniki w modelu. Duża zmiana w założeniach związana np. z możliwością dłuższego leczenia wymagałaby częściowej zmiany konstrukcji modelu.</p>
<p>Rozdział 6.1.1, str. 62</p>	<p>W analizie ekonomicznej wskazano, że uwzględnione obniżenie jakości życia związane z drogą podania leku powinno być wykonane w perspektywie końcowego płatnika kosztów terapii tj. ogółu społeczeństwa – jest to zgodne m.in. z argumentacją przedstawioną w wykorzystanym badaniu Prosser 2003.</p>
<p>Rozdział 7.1, str. 63</p>	<p>Oszacowana wielkość populacji docelowej i populacji, w której technologia może być stosowana spełnia wymagania mówiące o wykorzystaniu do tych oszacowań danych epidemiologicznych. Ponadto wielkość populacji docelowej może być wyższa niż sugerowana przez analityków AOTMiT, co sprawia, że jej oszacowanie jest konserwatywne. Oszacowanie to nie ma bezpośredniego wpływu na wyniki analizy gdyż ta została oparta na szacunkach uwzględniających wydolność systemu ochrony zdrowia. Wpływ Programu lekowego II linii leczenia na oszacowania jest niewielki, gdyż w programie tym leczy się znikoma liczba chorych w stosunku do Programu lekowego I linii, co można sprawdzić dzieląc liczbę zrefundowanych opakowań leków wykorzystywanych w PL II linii (na podstawie Komunikatu NFZ) przez ich średnie zużycie na jednego chorego w rozpatrywanym okresie. Tym sposobem można</p>

	<p>obliczyć, że w 2014 w programie lekowym II linii leczyło się 300-400 chorych (według danych o refundacji z całego 2014 roku) a w programie lekowym I linii leczyło się nieco ponad 6000 chorych (w analizie oszacowano, że było to 6057 chorych).</p>
<p>Rozdział 7.1, str. 63 Uwaga ogólna</p>	<p>Intencją Wnioskodawcy nie było ograniczenie populacji, w której TER będzie stosowany, jedynie do pacjentów nowo zdiagnozowanych. W analizach przyjęto, że określenie „chorzy nowo włączani do Programu lekowego” lub „rozpoczynający leczenie” dotyczy zarówno pacjentów nowo zdiagnozowanych (nowo rozpoznanych), jak i wymagających zmiany terapii w obrębie I-szej linii leczenia stwardnienia rozsianego (tzw. switch). Stąd może nasuwać się błędny wniosek o nieuwzględnieniu możliwości zmiany terapii u chorych dotychczas leczonych w ramach istniejącego już programu lekowego I-szej linii.</p> <p>Takie podejście minimalizuje ryzyko popełnienia błędów związanych z nieznanym prawdopodobieństwem oraz upraszcza model; wykonanie bardziej szczegółowych założeń i modelowania wymagałoby wykorzystania danych, których nie odnaleziono (również analitycy AOTMiT w przypisie 7 wskazują na trudności w odnalezieniu publikacji mówiących o odsetku chorych, wymagających zmiany terapii). Warto zwrócić uwagę, że wykorzystane do określenia populacji leczonej dane refundacyjne również uwzględniają chorych zmieniających terapię, więc zastosowane w analizie podejście sprawia, że możliwość zmiany terapii jest uwzględniana tylko raz – w prognozie liczby chorych i udziałów [a nie wielokrotnie, co miałyby miejsce w przypadku dodatkowych obliczeń zakładających, że należy policzyć prawdopodobieństwa zmian terapii korygujących prognozy (które uwzględniają już możliwość zmiany terapii)].</p>
<p>Rozdział 7.1, str. 63-64</p>	<p>Jak wspomniano wcześniej, z Komunikatów NFZ dot. refundacji leków wykorzystywanych w Programach leczenia SM w I linii oraz w II linii można określić liczbę chorych stosujących leki wykorzystywane w tych programach. Z porównania liczebności chorych wynika, że leczeni w II linii stanowią zanedbywalną liczbę w porównaniu z chorymi stosującymi leczenie w I linii. Średni czas oczekiwania na leczenie przekroczył długość 1 roku tylko w 4 ośrodkach co stanowi niewielki odsetek wszystkich ośrodków, w których możliwe jest leczenie. Trudno stwierdzić czy w momencie przygotowywania analizy czas oczekiwania na leczenie w tych ośrodkach był dłuższy niż 1 rok (analitycy AOTMiT nie wskazują o jakie ośrodki chodzi) – dane są natomiast często aktualizowane. Warto podkreślić, że informacje dot. liczby chorych oczekujących w kolejce nie były jedynymi wykorzystanymi w analizie danymi, w równym stopniu (w obliczeniu średniej wykorzystanej w analizie podstawowej) wykorzystano dane epidemiologiczne wskazujące na wartość nieco wyższą niż wynikająca z analizy kolejek.</p>
<p>Rozdział 7.1, str. 64</p>	<p>Szacunki dot. liczby pacjentów włączanych do wnioskowanego programu lekowego w podziale na poszczególne lata przedstawiono w Tab.2 analizy. Ponadto, w Tab.1. przedstawiono liczbę wszystkich chorych leczonych w PL.</p>
<p>Rozdział 7.1, str. 64</p>	<p>W ostatecznej wersji analizy wpływu na budżet wprowadzono istotne zmiany dotyczące prognozy liczby pacjentów stosujących Aubagio względem pierwotnej wersji tej analizy. Pierwotne szacunki oparto na zakładanych przez Wnioskodawcę celach sprzedażowych. Cele te określono na tyle wcześnie przed złożeniem wniosku, że w momencie otrzymania pisma w sprawie minimalnych wymagań wymagały one weryfikacji, w międzyczasie pojawiły się również dane zagraniczne, dla krajów w których Aubagio jest już dostępny – Aubagio został dobrze przyjęty w krajach skandynawskich. Analiza tych danych sprawiła, że pierwotne szacunki wydały się Wnioskodawcy zbyt niskie. Nie było możliwe proste przeniesienie obserwacji poczynionych w innych krajach na grunt polski ze względu na różnice w systemach opieki zdrowotnej w poszczególnych krajach, dlatego uznano, że wykorzystanie opinii ekspertów klinicznych w tej kwestii będzie najlepszym rozwiązaniem.</p> <p>Jednakże, warto zauważyć, że w analizie wpływu na budżet opierając się na danych od ankietowanych ekspertów klinicznych przyjęto, że w pierwszym roku refundacji Aubagio będzie stosowany w Polsce u 551 chorych spośród 8429 obecnie leczonych w programie lekowym I-szej linii co będzie stanowiło ok. 6,5% ogólnej liczby chorych. We wspomnianych krajach skandynawskich udział Aubagio względem wszystkich chorych leczonych lekami dostępnymi w Polsce w ramach programu lekowego I linii leczenia SM był następujący w I roku od wprowadzenia na rynek – Norwegia 17,30%; Dania 9,88%; Finlandia 3,39%; Szwecja 1,28% (przy czym należy zaznaczyć, że dane dla Finlandii i Szwecji są ekstrapolacją danych z 10 miesięcy zakładającą, że stosunek udziału po 12 mies. do udziału po 10 mies. będzie taki jak średni stosunek dla Norwegii i Danii). Średni udział Aubagio w pierwszym roku od wprowadzenia na rynek w krajach skandynawskich wynosi ok. 7,96%. Jest to niewiele więcej niż przyjęty w analizie udział 6,5%. Jest to jednak znacznie więcej niż w obliczeniach własnych wykonanych przez AOTMiT. Warto również zwrócić uwagę na dużą rozpiętość między udziałem Aubagio w Norwegii i Szwecji – w obliczu takich danych nie może dziwić rozpiętość między wskazaniami ankietowanych ekspertów klinicznych. Obliczenia dot. udziału Aubagio w krajach skandynawskich znajdują się poniżej.</p>

Udział Aubagio w leczeniu wszystkich chorych

Okres od wejścia na rynek		
	Pierwsze 12 mies.	Pierwsze 10 mies.
Norwegia	17,30%	16,43%
Dania	9,88%	8,39%
Finlandia	3,39%	3,09%
Szwecja	1,28%	1,17%

Średnia 7,96%

Szeroki zakres odpowiedzi ekspertów klinicznych dotyczących udziału jaki obejmie Aubagio nie może być odbierany jako ograniczający wiarygodność wyników, gdyż w analizie wrażliwości rozpatrzono również warianty skrajne – przedstawiając szeroki zakres wpływu jaki na system ochrony zdrowia będzie miało objęcie refundacją Aubagio. Szeroki zakres odpowiedzi ekspertów klinicznych wskazuje tylko, że obecne szacunki wielkości refundacji TER są trudne, ale dołożono starań aby zaprezentowany zakres wyników obejmował wynik rzeczywiście realizowalny w przyszłości.

Należy stwierdzić, że również eksperci poproszeni o opinię przez AOTMiT mieli w większości trudność z oszacowaniem udziału leku Aubagio w rynku.

Dodać należy, że eksperci kliniczni wśród których przeprowadzono ankietę telefoniczną byli praktykującymi ordynatorami mającymi codziennie styczność z chorymi, na bieżąco śledzącymi rozwój medycyny w zakresie omawianego problemu zdrowotnego - stąd nie wydaje się aby sposób przeprowadzenia ankiety rzutował na ich odpowiedzi dotyczące prognoz (a nie szczegółowej analizy danych np. danych historycznych).

Różnica między oszacowaniem wykonanym przez prof. dr hab. n. med. D. Ryglewicz a wskazaniami ankietowanych ekspertów klinicznych może wynikać z faktu, że w przypadku ankietowanych ekspertów klinicznych dołożono starań, aby oszacowanie dotyczyło populacji chorych rozpoczynających leczenie TER (zarówno nowo diagnozowanych chorych, jak i chorych zmieniających terapię). W odczuciu autorów analizy wpływu na budżet, prof. dr hab. n. med. D. Ryglewicz mogła odnieść się tylko do chorych nowo diagnozowanych (choć uwzględnienie całości opinii tego eksperta pojawiającej się w innych częściach AWA wskazuje raczej na fakt, że w jej opinii Aubagio będzie stosowany również u chorych zmieniających terapię). Praktyka rynkowa wskazuje, iż błędem jest oszacowanie ilości pacjentów, którzy mogą być leczeni poszczególnymi produktami poprzez matematyczne dzielenie ogólnej liczby pacjentów na ilość produktów dostępnych w PL (tutaj: 900 pacjentów z RRMS : 6 produktów = 150 pacjentów/produkt). Podejście takie nie uwzględnia aktualnej sytuacji rynkowej oraz wielu innych czynników (cena, preferencje preskrypcyjne lekarzy, etc.).

Uwaga ogólna

Obliczenia własne AOTMiT uwzględniające opinię prof. dr hab. n. med. D. Ryglewicz wskazują na niższe koszty jakie płatnik publiczny musiałby pokryć w związku z objęciem refundacją leku Aubagio. W związku z tym należy uznać, że obliczenia Wnioskodawcy mają charakter konserwatywny. Obliczenia te były zgodne z opiniami ankietowanych ekspertów klinicznych (stanowiących w obecnej sytuacji najlepsze dostępne Wnioskodawcy źródło), które z kolei są zgodne z najnowszymi wewnętrznymi celami sprzedażowymi Wnioskodawcy.

Rozdział 7.1, str. 65

Uzasadnieniem przyjęcia 2-letniego horyzontu czasowego było m.in. uznanie, że 2 letni horyzont czasowy jest wystarczającym okresem w którym nastąpi stabilizacja rynku. Przez stabilizację rynku rozumiano stabilizację udziału w leczeniu chorych rozpoczynających terapię – udział ten zarówno w 1., jak i 2. roku analizy wynosił po 42,5%.

W rozpatrywanym problemie, w praktyce nie jest możliwe inne określenie stabilizacji np. przez stałą liczbę chorych leczonych Aubagio bądź innymi lekami (liczba chorych w kolejnych latach kumuluje się z uwagi na zniesienie ograniczenia czasu leczenia w PL, leczenie jest kontynuowane do momentu odnoszenia przez chorego korzyści zdrowotnych z terapii) lub stały udział w leczeniu wszystkich chorych z PL, gdyż wymagałoby to czynienia kolejnych założeń wpływających na obniżenie dokładności wyniku analizy. Wprowadzenie dłuższego horyzontu czasowego ze stałym udziałem chorych rozpoczynających leczenie Aubagio nie wnosi nowych informacji do analizy – wyniki pokazywałyby jedynie wpływ na budżet płatnika w kolejnych latach, w których następować będzie kumulacja liczby chorych leczonych lekiem Aubagio oraz pozostałymi terapiami finansowanymi w programie lekowym. Zysk z czynienia analizy w odległym horyzoncie (zbliżonym do długości przeżycia chorych na SM – wtedy możliwe byłoby

	osiągnięcie ściśle udziału 42,5%) jest praktycznie żaden, gdyż system ochrony zdrowia jest dynamiczny i na podstawie dziś dostępnych danych nie można wykonywać prognoz w zbyt odległym horyzoncie czasowym.
Rozdział 7.1, str. 66	W dokumencie analizy wyszczególniono wszystkie istotne dla wyniku założenia dotyczące populacji i udziałów w jej leczeniu, więc uznano, że takie podejście spełnia wszelkie wymagania formalne wskazywane w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Wszelkie wykorzystane w obliczeniu końcowego wyniku założenia są poprawne i zostały przedstawione zarówno w arkuszu kalkulacyjnym jak i w dokumencie. Sposób wykonania modelu sprawia, że waga przywiązywana jest do zmian jakie wywoła objęcie refundacją Aubagio a nie do ogółu sytuacji w PL obejmującym również kwestie które się nie zmieniają (udziały w leczeniu chorych kontynuujących terapię). Dlatego w szczególności skupiono się na przedstawieniu udziału jaki Aubagio będzie miał w leczeniu chorych rozpoczynających terapię. Obliczenia pomocnicze przedstawione w arkuszu, do których odnosi się uwaga analityków AOTMiT mają na celu jedynie poprawę łatwości w jego zrozumieniu, ale nie mają znaczenia dla analizy – nie są założeniami rozłącznymi z przedstawionymi w dokumencie (są co najwyżej inną formą prezentacji tych samych założeń). Faktem jest, że krytykowane obliczenia zostały mylnie podpisane – ich opis w arkuszu nie zgadza się z ich rzeczywistym charakterem.
Rozdział 7.1, str. 68	Założenie dotyczące takiej samej skuteczności porównywanych terapii w kwestii EDSS i częstości rzutów jest zgodne z wynikami analizy SMC, w której cytując AWA AOTMiT str. 55 „założenie o porównywalnej skuteczności teryflunomidu i innych DMT oparto na podstawie wyników badania TENERE (bezpośrednie porównanie TER vs IFNB-1a s.c.) oraz wyników MTC (porównanie pośrednie), którą wykonano w celu potwierdzenia porównywalnej skuteczności TER vs GA oraz pozostałych IFNB”.
Uwaga ogólna	Warto podkreślić, że struktura ogólna modelu sprawia, że przyjmowanie poszczególnych założeń (również wskazywanych przez AOTMiT) nie wpływa na wynik inkrementalny (co wielokrotnie stwierdzili analitycy AOTMiT). Oznacza to, że wiarygodność wyniku jest wysoka – taka sama w szerokim spektrum założeń (mających wpływ jedynie na wyniki w porównywanych scenariuszach ale nie na wyniki inkrementalne).
Rozdział 10, str. 76	Analiza racjonalizacyjna wprowadza rozwiązania dotyczące refundacji, a w tym przypadku ponownej refundacji leków, pozwalające na obniżenie wydatków płatnika publicznego. Ponowne objęcie refundacją leków (przedłużenie decyzji refundacyjnej) traktować należy jako tożsame z objęciem refundacją leków, a zatem rozwiązanie spełnienia zapisy <i>Ustawy o refundacji</i> („(...), których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych (...)). Wprowadzenie zapisu do <i>Ustawy o refundacji</i> , mówiącego o konieczności obniżenia ceny leków przy ponownej decyzji o objęciu refundacją jest tylko zabiegiem formalnym, technicznie umożliwiającym proste zaimplementowanie rozwiązania do systemu ochrony zdrowia. Równie dobrze jednak obniżenie cen może się odbyć w trakcie negocjacji cenowych, jakie mogą mieć miejsce w procesie ubiegania się o ponowne objęcie refundacją – ten proces jest jednak bardziej czasochłonny.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁷

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.

⁷ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

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.