

1. Odnosnie do uwagi Agencji o braku pełnej charakterystyki badań uwzględnionych w analizie: „W analizie klinicznej nie przedstawiono pełnej charakterystyki badań, tj. brak przedstawienia ocenianych punktów końcowych dla badań pierwotnych dotyczących komparatorów włączonych do analizy podstawowej (AKL Rozdz. 7.4)”

W analizie klinicznej przedstawiono punkty końcowe, które były uwzględnione w prowadzonym porównaniu pośrednim – krótkie podsumowanie wyboru i ogólną dyskusję zgodności definicji punktów końcowych między badaniami przedstawiono na początku rozdziału 7.3 „Zakres przeprowadzonych analiz”. Zestawienie badań oceniających dany punkt końcowy prezentowano przy okazji opisu wyników dla tego punktu. Z powodu dużej liczby opisywanych badań starano się nie powielać prezentowanych informacji, dlatego w analizie klinicznej dodatkowo nie zestawiono osobno, jaki punkt końcowy był oceniany w danym badaniu. Z uwagi na komentarz Agencji, zestawienie takie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	ARR	3mCDP	6mCDP	RF	NEDA	EQ-5D	EQ-5D VAS
GA vs PBO							
<i>Bornstein 1987</i>	+	+	-	+	-	-	-
<i>Copolymer 1</i>	+	+	-	+	-	-	-
<i>ECGT</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>GALA</i>	+	-	-	+	-	-	-
<i>Boiko 2018</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>GATE</i>	+	-	-	-	-	-	-
GA vs DMF vs PBO							
<i>CONFIRM</i>	+	+	+	+	+	+	+
IFN B1a 30 vs PBO							
<i>BRAVO</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>Kappos 2011</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>MSCRG</i>	+	-	+	+	-	-	-
IFN B1a 30 vs GA							
<i>CombiRx</i>	+	-	-	-	-	-	-
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA							
<i>Calabrese 2012</i>	+	-	-	-	-	-	-

Badanie	ARR	3mCDP	6mCDP	RF	NEDA	EQ-5D	EQ-5D VAS
IFN B1a 44 vs GA							
REGARD	+	-	+	+	-	-	-
IFN B1b 250 vs GA							
BECOME	+	-	+	+	-	-	-
BEYOND	+	+	-	+	-	-	-
IFN B1a 44 vs PBO							
IMPROVE	+	-	-	-	-	-	-
PRISMS	+	+	+	+	-	-	-
IFN B1b 250 vs PBO							
IFNB MS	+	+	-	+	-	-	-
Knobler 1993	+	-	-	-	-	-	-
Wroe 2005	-	-	-	-	-	-	-
pegIFN B1a 125 vs PBO							
ADVANCE	+	-	-	+	+	-	-
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30							
INCOMIN	+	-	+	+	-	-	-
Stępień 2013	+	-	-	-	-	-	-
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44							

Badanie	ARR	3mCDP	6mCDP	RF	NEDA	EQ-5D	EQ-5D VAS
<i>REFORMS</i>	+	-	-	-	-	-	-
CLA vs PBO							
<i>CLARITY</i>	+	+	+	+	+	+	+
NAT vs PBO							
<i>AFFIRM</i>	+	+	+	+	+	-	-
<i>Saida 2017</i>	+	-	-	-	-	-	-
FIN vs PBO							
<i>FREEDOMS</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>FREEDOMS II</i>	+	+	+	+	-	+	+
<i>Saida 2012</i>	+	-	-	-	-	-	-
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30							
<i>EVIDENCE</i>	+	-	-	+	-	-	-
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250							
<i>Etemadifar 2006</i>	+	-	-	+	-	-	-
<i>Mokhber 2014</i>	-	-	-	-	-	-	-
FIN vs IFN B1a 30							
<i>TRANSFORMS</i>	+	-	-	-	-	-	-
FIN vs IFN B1b 250							

Badanie	ARR	3mCDP	6mCDP	RF	NEDA	EQ-5D	EQ-5D VAS
<i>GOLDEN</i>	+	-	-	-	-	-	-
ALE vs IFN B1a 44							
<i>CAMMS223</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>CARE-MS I</i>	+	-	+	+	-	-	-
<i>CARE-MS II</i>	+	-	+	+	-	-	-
DMF vs PBO							
<i>DEFINE</i>	+	+	+	+	+	+	+
TER vs PBO							
<i>O'Connor 2006</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>TEMSO</i>	+	+	+	+	+	-	-
<i>TOWER</i>	+	+	+	+	-	-	-
TER vs IFN B1a 44							
<i>TENERE</i>	+	-	-	+	-	-	-

ARR – roczny wskaźnik rzutów, 3mCDP - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności, 6mCDP – 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności, RF – pacjenci wolni od rzutu choroby, NEDA – brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej, EQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia (ogólny wynik), EQ-5D VAS – wynik oceny kwestionariusza w wizualnej skali analogowej.

Tabela 2. Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończeni e leczenia	Zakończeni e leczenia z powodu AEs
GA vs PBO													
<i>Bornstein 1987</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Copolymer 1</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>ECGT</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
<i>GALA</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
<i>Boiko 2018</i>	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
<i>GATE</i>	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+
GA vs DMF vs PBO													
<i>CONFIRM</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
IFN B1a 30 vs PBO													
<i>BRAVO</i>	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
<i>Kappos 2011</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+
<i>MSCRG</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
IFN B1a 30 vs GA													
<i>CombiRx</i>	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończeni e leczenia	Zakończeni e leczenia z powodu AEs
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA													
<i>Calabrese 2012</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
IFN B1a 44 vs GA													
<i>REGARD</i>	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+
IFN B1b 250 vs GA													
<i>BECOME</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>BEYOND</i>	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
IFN B1a 44 vs PBO													
<i>IMPROVE</i>	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>PRISMS</i>	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
IFN B1b 250 vs PBO													
<i>IFNB MS</i>	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+
<i>Knobler 1993</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>Wroe 2005</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
pegIFN B1a 125 vs PBO													
<i>ADVANCE</i>	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenia leczenia	Zakończenia leczenia z powodu AEs
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30													
<i>INCOMIN</i>	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+
<i>Stępień 2013</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44													
<i>REFORMS</i>	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
CLA vs PBO													
<i>CLARITY</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NAT vs PBO													
<i>AFFIRM</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>Saida 2017</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
FIN vs PBO													
<i>FREEDOMS</i>	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>FREEDOMS II</i>	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
<i>Saida 2012</i>	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30													
<i>EVIDENCE</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenia leczenia	Zakończenia leczenia z powodu AEs
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250													
<i>Etemadifar 2006</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mokhber 2014</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
FIN vs IFN B1a 30													
<i>TRANSFORM S</i>	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
FIN vs IFN B1b 250													
<i>GOLDEN</i>	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
ALE vs IFN B1a 44													
<i>CAMMS223</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+
<i>CARE-MS I</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>CARE-MS II</i>	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
DMF vs PBO													
<i>DEFINE</i>	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
TER vs PBO													
<i>O'Connor 2006</i>	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>TEMPO</i>	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>TOWER</i>	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenia leczenia	Zakończenia leczenia z powodu AEs
TER vs IFN B1a 44													
TENERE	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+

2. Odniesienie do uwagi Agencji o braku zgodności ocenianej populacji z wnioskowanym programem lekowym: „Zgodnie z ChPL MAVENCLAD® populację docelową stanowią pacjenci z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) o dużej aktywności, jest to też populacja docelowa przeglądu systematycznego. Tymczasem populacja określona zapisami projektu programu lekowego różni się od populacji z RRMS o dużej aktywności definiowanej przez ChPL i przegląd systematyczny (AKL Rozdz. 2.1.3) w zakresie liczby zmian w sekwencji T2 (ustęp 12.3 pkt 2b projektu programu lekowego). ChPL i przegląd systematyczny: 9 lub więcej zmian T2, projekt programu lekowego: 2 lub więcej nowe zmiany w sekwencji T2.”

Zgodność przeglądu systematycznego z wnioskowanym programem lekowym została szczegółowo przedyskutowana w kilku miejscach analizy klinicznej (rozdział 5.1, rozdział 7.1, rozdział 13) i odniesiono się również do wspomnianych przez Agencję różnic. W analizie klinicznej zaznaczono, że brak jest badań oceniających populację w pełni odpowiadającą zapisom programu lekowego, niemniej jednak dokładnie przedyskutowano i oceniono zgodność przeprowadzonych analiz z programem lekowym, wykazując zasadność prowadzenia analizy w szerszej populacji, dzięki czemu możliwe było również wykonanie porównania pośredniego.

Nie istnieje jedna powszechnie obowiązująca definicja dotycząca postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego **o dużej aktywności choroby (HDA RRMS)**. Na przestrzeni ostatnich lat posługiwano się różnymi terminami w zakresie badań klinicznych i procesów oceny technologii medycznych. Definicja HDA obejmowała jednak zawsze jedną lub obie z następujących podgrup:

- SOT – pacjentów z chorobą aktywną mimo leczenia/brakiem odpowiedzi na dotychczasowe leczenie;
- RES – pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią, zwykle z dużą liczbą rzutów (w definicji co najmniej 2 rzuty w poprzednim roku).

Również ocena AOTMiT innych, obecnie refundowanych leków modyfikujących przebieg choroby dedykowanych do stosowania w leczeniu RRMS o dużej aktywności (np. alemtuzumab, fingolimod, czy natalizumab) nie została przeprowadzona w populacji HDA w pełni zgodnej z zapisami programu lekowego.

Założeniem przeglądu systematycznego była ocena efektywności klinicznej kladrybiny w populacji w pełni zgodnej z zapisami programu lekowego (i taka została opisana jako podstawowa), biorąc jednak pod uwagę wspomniane ograniczenia wynikające z braku powszechnej definicji HDA *a priori* założono poszerzony przegląd obejmujący populację uwzględniającą różne definicje HDA (zapisy PICOS ściśle określają zakres badań włączanych do przeglądu systematycznego, stąd musiały objąć różne definicje).

Możliwość rozpoznania choroby o dużej aktywności **wymaga obecności aktywności klinicznej** (wystąpienie rzutów choroby) **oraz potwierdzenia aktywności w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego** (aktywność rezonansowa). Ponieważ nie ma jednoznacznie przyjętej i powszechnie obowiązującej definicji aktywności rezonansowej, w obrazowaniu T2-zależnym – aby uznać badanie MRI za wykazujące cechy wysokiej aktywności choroby można oceniać liczbę nowych zmian lub sumę zmian (zmiany T2 akumulują się). **Należy jednak podkreślić, że jest to ta sama populacja, definiowana tylko innymi kryteriami.**

Definicja obejmująca zapis o ogólnej liczbie zmian w sekwencji T2 została zawarta w ChPL *MAVENCLAD*[®] oraz przy definiowaniu podgrup HDA w badaniu CLARITY. Agencja NICE przeprowadzała ocenę uwzględniając te zapisy w definicji różnych podgrup HDA, uznając je za odpowiednie do wydania ostatecznej pozytywnej decyzji: „*the subgroups in the company submission are appropriate for decision-making*”, przy czym zwrócono uwagę, że pierwotne kryteria dotyczące ogólnej liczby zmian w sekwencji T2 mogą nie być odpowiednie do stosowania w praktyce klinicznej i obecnie częściej ocenia się liczbę nowych zmian. Dlatego też pierwotny zapis na podstawie którego NICE wykonał ocenę efektywności klinicznej w obrębie populacji SOT: „*one relapse in previous year (...) and at least 1 T1 gadolinium-enhancing lesion or 9 T2 lesions (...)*” w ostatecznej pozytywnej rekomendacji dla kladrybiny w tabletkach zastąpiono zapisem bardziej ogólnym w zakresie oceny aktywności rezonansowej: „*one relapse in previous year and MRI evidence of disease activity (...)*” umożliwiając bieżące dostosowanie przez ekspertów klinicznych szczegółowych kryteriów aktywności w MRI do obecnie stosowanych i uznanych definicji aktywności rezonansowej choroby.

Należy również podkreślić, że zapis o liczbie nowych zmian zamiast ogólnej liczby zmian w sekwencji T2, został wprowadzony do proponowanego programu lekowego przez Ministerstwo Zdrowia na etapie uzgodnień z ekspertami klinicznymi. Według najnowszych (2018), europejskich wytycznych

postępowanie w stwardnieniu rozsianym: „ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. European Journal of Neurology 2018, 25: 215–237”, duża aktywność choroby w obrazowaniu MRI w sekwencjach T2, definiowana jest jako nowe lub powiększające się zmiany T2. (zalecenie 3 i 11).

Definicja aktywności rezonansowej w obrazowaniu T2-zależnym jako sumy zmian wywodzi się od leku natalizumab i została użyta w ocenie NICE, gdzie aktywność w sekwencji T2 definiowano jako ≥ 9 zmian w MRI. Zapisy takie były obecne w poprzedniej wersji ChPL Tysabri, ale obecnie uległy uproszczeniu. Ewolucję i zmiany zapisów częściowo odzwierciedla obecny program lekowy, w którym poza ujęciem „nowych zmian” dla natalizumabu wymagane jest równolegle w sumie co najmniej 9 zmian T2. MAVENCLAD® przy ocenie rejestracyjnej przez EMA opierał się na populacjach definiowanych podobnie jak w przypadku innych leków modyfikujących przebieg choroby, dedykowanych do leczenia postaci RRSM o dużej aktywności (w momencie tej oceny obowiązywał w zapisach rejestracyjnych dla leku Tysabri i Gilenya wymóg co najmniej 9 zmian T2).

3. Odniesienie do uwagi Agencji stwierdzającej, że analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1-4 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia), gdyż nie zawiera wystarczającego uzasadnienia dla przyjętego w CMA horyzontu czasowego wynoszącego 5 lat (brak spójności z BIA, w którym w oparciu o zapisy ChPL horyzont czasowy ustalono na 4 lata).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.” Z drugiej strony: „W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.”. Teoretycznie wystarczyłby więc jednoroczny horyzont czasowy CMA, ale ze względu na szczególny sposób dawkowania kladrybiny w tabletkach oraz jednego z komparatorów – alemtuzumabu, gdzie efekt utrzymuje się ponad okres stosowania aktywnego leczenia i poniesione przez płatnika koszty, uznano przyjęcie 5-letniego horyzontu CMA za najbardziej konserwatywne podejście.

Argumenty za przyjęciem 5-letniego horyzontu czasowego w analizie minimalizacji kosztów przedstawiono w Rozdziale 5.1.3 (str. 217) AE. Horyzont 5-letni był zgodny z maksymalnym czasem

leczenia większością komparatorów uwzględnionych w CMA (alemtuzumabu i natalizumabu, przy czym w najnowszym obwieszczeniu MZ na 1 lipca 2018 r. (MZ 29/06/2018) zniesiono ograniczenie czasu stosowania natalizumabem w programie B.46). Jak już wspomniano, wydłużenie horyzontu czasowego do 5 lat, jest przede wszystkim szczególnie istotne dla porównania z alemtuzumabem, gdyż lek ten ma dowody skuteczności utrzymującej się do 5 lat od podania pierwszej dawki leku (2 kursy leczenia i 48-miesięczny okres obserwacji, w trakcie którego nie jest wymagane dalsze leczenie a efekt kliniczny utrzymuje się). Przyjęcie horyzontu 5-letniego dla porównania kladrybiny w tabletkach z alemtuzumanbem pozwala zatem uniknąć potencjalnego zarzutu, że w horyzoncie 4-letnim nie są uwzględnione oszczędności w ramieniu komparatora wynikające z braku konieczności aktywnego leczenia w piątym roku.

Należy również zaznaczyć, że 4-letni horyzont analizy minimalizacji kosztów testowano w ramach analizy wrażliwości, potwierdzając – w wariancie z uwzględnieniem RSS – wnioski z analizy podstawowej (uzyskanie oszczędności względem każdego z komparatorów).

Dla horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: *„zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.”*

Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet wynika więc zasadniczo z innych przesłanek tj. ustabilizowanie rynku, osiągnięcie docelowych udziałów rynkowych przez ocenianą interwencję i nie musi być ściśle powiązany z okresem utrzymywania się efektu. 4-letni horyzont czasowy przyjęty w analizie wpływ na budżet bierze pod uwagę wszystkie przesłanki z wytycznych, dodatkowo uwzględniając szczególny schemat dawkowania leku MAVENCLAD® i rozkładu kosztów za całość terapii – tj. 2 lata aktywnego leczenia i 2 lata obserwacji, w trakcie których efekt leczenia utrzymuje się, ale płatnik nie ponosi dodatkowych kosztów leku.

Zgodnie z modelowanym przepływem pacjentów w BIA, czas leczenia w horyzoncie analizy wpływu na budżet różni się między poszczególnymi pacjentami i wynosi maksymalnie 4 lata (u pacjentów którzy wchodzi do programu w pierwszym roku), jednak dla większości pacjentów będzie krótszy. Biorąc pod uwagę schemat podawania kladrybiny w tabletkach i alemtuzumabu (2 cykle leczenia w latach 1-2 i 2-

3 lata obserwacji bez konieczności aktywnego leczenia), w pierwszych latach BIA nie ujawniają się długookresowe oszczędności związane z brakiem konieczności leczenia w okresie obserwacji, natomiast ponoszone są wysokie, początkowe koszty leczenia. W związku z powyższym, przyjęcie jednakowego horyzontu w CMA i BIA nie zapewniałoby spójności w uwzględnieniu korzyści zdrowotnych i ekonomicznych ocenianej interwencji.

4.-5. Prezes Agencji wskazuje ponadto, że w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, jak również ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnych i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze Ustawy o refundacji, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego MAVENCLAD® nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, co oznacza, że istotnie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy. W związku z powyższym, analizę ekonomiczną uzupełniono o oszacowania wartości współczynników kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio, CUR), tj. ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych danej interwencji, dla wnioskowanej technologii oraz wszystkich technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie kosztów-użyteczności (Tabela 3) oraz minimalizacji kosztów (Tabela 4). Oszacowania przedstawiono w podziale na perspektywę kosztów oraz – dla wnioskowanej interwencji – w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 3. Wartości CUR (iloraz kosztów i wyników zdrowotnych) dla interwencji uwzględnionych w analizie użyteczności kosztów (CUA) – horyzont dożywni.

Strategia leczenia	CUR [zł / QALY]	
	Perspektywa płatnika publicznego / płatnika publicznego + pacjenta	Perspektywa społeczna
Kładrybina w tabletkach	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Strategia leczenia	CUR [zł / QALY]	
	Perspektywa płatnika publicznego / płatnika publicznego + pacjenta	Perspektywa społeczna
Fumaran dimetylu	██████████	██████████
Octan glatirameru	██████████	██████████
Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████████	██████████
Interferon beta-1a (Avonex)	██████████	██████████
Interferon beta-1b	██████████	██████████
Peginterferon beta-1a	██████████	██████████
Teryflunomid	██████████	██████████

Ze względu na to, że w ramach analizy minimalizacji kosztów nie modelowano wyników zdrowotnych, oszacowanie efektu zdrowotnego na potrzeby kalkulacji CUR dla interwencji uwzględnionych w CMA zaczerpnięto z modelu kosztów-użyteczności, wyznaczając średnią (zdyskontowaną na poziomie 3,5% rocznie) liczbę QALY w ramieniu kladrybiny w tabletkach w horyzoncie 5 lat (zgodnym z horyzontem CMA), z pominięciem śmiertelności (w celu zachowania spójności z CMA). Efekt ten oszacowano na 3,559 QALY. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej efekt zdrowotny alemtuzumabu, natalizumabu i fingolimodu przyjęto na poziomie kladrybiny w tabletkach. Ostatecznie, wartości CUR dla każdej strategii leczenia uwzględnionej w CMA obliczano jako iloraz 5-letnich kosztów z analizy podstawowej CMA oraz średniego 5-letniego wyniku zdrowotnego (3,559 QALY dla każdej interwencji). Zgodnie z założeniami analizy minimalizacji kosztów, nie rozważano perspektywy społecznej.

Tabela 4. Wartości CUR (iloraz kosztów i wyników zdrowotnych) dla interwencji uwzględnionych w analizie minimalizacji kosztów (CMA) – horyzont 5-letni.

Strategia leczenia	CUR [zł / QALY]
	Perspektywa płatnika publicznego / płatnika publicznego + pacjenta
Kladrybina w tabletkach	██████████
	██████████
Alemtuzumab	██████████
Natalizumab	██████████
Fingolimod	██████████

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania cen zbytu netto produktu *MAVENCLAD*[®], przy których koszt całkowity terapii kładrybiną w tabletkach zrównuje się z kosztem całkowitym komparatorów. Pogrubioną czcionką wyróżniono ceny progowe komparatora o najkorzystniejszym (najniższym) współczynniku CUR.

Tabela 5. Progowa cena zbytu netto Mavanclad, przy której koszty terapii kładrybiną w tabletkach i koszty komparatora są równe (perspektywa płatnika publicznego / płatnika publicznego + pacjenta).

Komparator	Progowa CZN, przy której koszty zrównują się [zł]		
	<i>MAVENCLAD</i> [®] , 1 tab.	<i>MAVENCLAD</i> [®] , 4 tab.	<i>MAVENCLAD</i> [®] , 6 tab.
Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
Octan glatirameru	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
Interferon beta-1b	██████	██████	██████
Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
Teryflunomid	██████	██████	██████
Alemtuzumab	██████	██████	██████
Natalizumab	██████	██████	██████
Fingolimod	██████	██████	██████

Cena progowa zbytu netto za 1 tabletkę *MAVENCLAD*[®] względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR (██████████) z perspektywy płatnika publicznego wynosi ██████████

Analogiczne wyniki z perspektywy społecznej przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Progowa cena zbytu netto Mavanclad, przy której koszty terapii kładrybiną w tabletkach i koszty komparatora są równe (perspektywa społeczna)

Komparator	Progowa CZN, przy której koszty zrównują się		
	<i>MAVENCLAD</i> [®] , 1 tab.	<i>MAVENCLAD</i> [®] , 4 tab.	<i>MAVENCLAD</i> [®] , 6 tab.
Fumaran dimetylu	██████	██████	██████

Komparator	Progowa CZN, przy której koszty zrównują się		
	MAVENCLAD®, 1 tab.	MAVENCLAD®, 4 tab.	MAVENCLAD®, 6 tab.
Octan glatirameru	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
Interferon beta-1b	██████	██████	██████
Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
Teryflunomid	██████	██████	██████

Cena progowa zbytu netto za 1 tabletkę MAVENCLAD® względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR (██████) z perspektywy społecznej wynosi ██████

6. W kolejnej uwadze do analizy ekonomicznej Prezes Agencji wskazuje, że dane wykorzystane w modelu elektronicznym są niezgodne z zestawieniem parametrów modelu zamieszczonym w przedłożonej analizie ekonomicznej (tabela 48, parametr: utrata skuteczności leków).

Zgodnie z opisem, przedstawionym szczegółowo w Rozdziale 4.1.8.3.1.3 (str. 64-66, Tabela 22), w analizie podstawowej założono utratę skuteczności na poziomie 25% po 2 latach leczenia (tj. współczynnik efektu wynosi 75% od 3 roku symulacji) oraz 50% po 5 latach (tj. tj. współczynnik efektu wynosi 50% od 6 roku symulacji). Założenia te są zgodne z danymi wykorzystanymi w modelu elektronicznym. W zestawieniu zbiorczym parametrów modelu, zamieszczonym w Tabeli 48, wskazano błędnie przedziały czasowe dla poszczególnych kategorii utraty skuteczności (współczynnik efektu 0,75 w latach 3-6 – powinno być: w latach 3-5 oraz współczynnik efektu 0,50 w latach 7+ – powinno być: w latach 6+). Poniżej przedstawiono poprawny opis parametru utraty skuteczności w zestawieniu zbiorczym.

Tabela 7. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Utrata skuteczności leków w latach 0-2 (Współczynnik efektu)	1,00	Rekomendacje NICE dla leków modyfikujących przebieg choroby

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Utrata skuteczności leków w latach 3-5 (Współczynnik efektu)	0,75	Rekomendacje NICE dla leków modyfikujących przebieg choroby
Utrata skuteczności leków w latach 6+ (Współczynnik efektu)	0,50	Rekomendacje NICE dla leków modyfikujących przebieg choroby

Podsumowując, założenia uwzględnione w modelu elektronicznym są zgodne z wynikami przedstawionymi w wersji papierowej analizy załączonej do wniosku, a wskazana niezgodność dotyczyła wyłącznie tabeli ze zbiorczym zestawieniem parametrów modelu i nie powoduje zmiany wyników przedstawionych w analizie.

7. W odniesieniu do analizy wpływu na budżet, AOTMiT wskazuje, że analiza nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§ 6. ust 1 pkt 7 Rozporządzenia). Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmiany wartości dla poszczególnych parametrów wejściowych, natomiast nie przeprowadził oszacowań dla wariantów skrajnych. Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r. w ramach analizy wpływu na budżet należy przyjąć takie wartości z zakresów zmienności danych wejściowych oraz założeń, aby oszacować odpowiednio minimalną oraz maksymalną inkrementalną zmianę wydatków.

W poniższym uzupełnieniu przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w alternatywnych, predefiniowanych wariantach, których założenia podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wartości parametrów modyfikowanych w analizie wariantów: minimalnego i maksymalnego.

Wariant	Parametr modyfikowany w analizie wariantów	Wartość / założenie	Uzasadnienie
Najbardziej prawdopodobny	Populacja objęta leczeniem w programach lekowych (roczne terapie)	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Parametr modyfikowany w analizie wariantów	Wartość / założenie	Uzasadnienie
	Udział rynkowy kładrybiny w tabletkach		
	Populacja objęta leczeniem w programach lekowych (roczne terapie)		
Minimalny	Udział rynkowy kładrybiny w tabletkach		
	Populacja objęta leczeniem w programach lekowych (roczne terapie)		
Maksymalny	Udział rynkowy kładrybiny w tabletkach		

Poniżej przedstawiono wyniki BIA w wariancie minimalnym, kolejno z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] (Tabela 9 Tabela 11) oraz bez uwzględnienia RSS (Tabela 10).

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny z RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®].

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Całkowite wydatki w programie				
1. rok	████████	373 958 500	████████	████
2. rok	████████	386 819 700	████████	████
3. rok	████████	397 725 500	████████	████
4. rok	████████	404 815 800	████████	████
Wartość refundacji produktu <i>MAVENCLAD</i>[®]				
1. rok	████████	0	████████	█
2. rok	████████	0	████████	█
3. rok	████████	0	████████	█
4. rok	████████	0	████████	█

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny bez RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®].

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Całkowite wydatki w programie				
1. rok	████████	373 958 500	████████	████
2. rok	████████	386 819 700	████████	████
3. rok	████████	397 725 500	████████	████
4. rok	████████	404 815 800	████████	████
Wartość refundacji produktu <i>MAVENCLAD</i>[®]				

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
1. rok	████████	0	████████	█
2. rok	████████	0	████████	█
3. rok	████████	0	████████	█
4. rok	████████	0	████████	█

Poniżej przedstawiono wyniki BIA w wariacie maksymalnym, kolejno z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] (Tabela 11) oraz bez uwzględnienia RSS (Tabela 12).

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny z RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®].

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Całkowite wydatki w programie				
1. rok	████████	445 132 200	████████	████
2. rok	████████	487 354 300	████████	████
3. rok	████████	528 673 600	████████	████
4. rok	████████	566 222 400	████████	████
Wartość refundacji produktu <i>MAVENCLAD</i>[®]				
1. rok	████████	0	████████	█
2. rok	████████	0	████████	█
3. rok	████████	0	████████	█
4. rok	████████	0	████████	█

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny bez RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®].

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
-----	-----------------	---------------------	---	---

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Całkowite wydatki w programie				
1. rok	████████	445 132 200	████████	████
2. rok	████████	487 354 300	████████	████
3. rok	████████	528 673 600	████████	████
4. rok	████████	566 222 400	████████	████
Wartość refundacji produktu MAVENCLAD®				
1. rok	████████	0	████████	█
2. rok	████████	0	████████	█
3. rok	████████	0	████████	█
4. rok	████████	0	████████	█

8. Ponadto, w piśmie Prezesa przedstawiono prośbę o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ.

W najnowszym wykazie leków refundowanych na 1 lipca 2018 r. (załącznik do Obwieszczenia MZ 29/06/2018) nastąpiły następujące zmiany w zakresie leków stosowanych w programach lekowych B.29 i B.46 względem wykazu uwzględnionego w analizach złożonych do wniosku (na 1 maja 2018 r., załącznik do Obwieszczenia MZ 26/04/2018):

- Obniżeniu uległy: urzędowa cena zbytu, cena hurtowa brutto oraz wysokość limitu finansowania produktu leczniczego Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 zest. (EAN 5909990619375, substancja czynna: Interferonum beta-1b)
- Na wykaz wprowadzono kolejny odpowiednik zawierający octan glatirameru – produkt leczniczy Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml, 12 amp.-strz.po 1 ml (EAN: 5909991353926).

- Ponadto w najnowszym obwieszczeniu zniesiono ograniczenia maksymalnego czasu stosowania natalizumabu w ramach programu B.46 (wcześniej: 60 miesięcy).

W analizie podstawowej, koszty leków refundowanych obliczano na podstawie informacji DGL dotyczących liczby i wartości zrefundowanych opakowań, tj. uwzględniano ceny efektywne. Wyjątek stanowiła cena alemtuzumabu, przyjęta – z uwagi na wczesne dane DGL dotyczące ceny efektywnej produktu Lemtrada – na poziomie limitu finansowania określonego w obwieszczeniu MZ.

Biorąc pod uwagę, że:

- Ceny urzędowe alemtuzumabu (Lemtrada) nie zmieniły się względem poprzedniego Obwieszczenia MZ,
- Obniżenie ceny urzędowej produktu Betaferon nie ma automatycznego przełożenia na cenę efektywną leku, gdyż limit finansowania po obniżeniu ceny pozostaje znacznie wyższy od średniej ceny efektywnej uwzględnionej w analizie (2 863,35 zł vs 1 982,07 zł za zrefundowane opakowanie),
- Wprowadzenie kolejnego odpowiednika octanu glatirameru nie ma wpływu na średnią cenę (ważoną liczbą sprzedanych opakowań) substancji czynnej, co wynika z zerowej sprzedaży nowego odpowiednika wg historycznych danych DGL (i w konsekwencji zerowej wagi ww. produktu w oszacowaniu średniej ceny glatirameru),

aktualizacja o nowe obwieszczenie MZ nie prowadzi do zmiany cen leków w analizie podstawowej. Zmiana wyników analizy po aktualizacji o nowe obwieszczenie następowała wyłącznie w wariantcie analizy wrażliwości (AW) uwzględniającym urzędowe (zamiast efektywnych z DGL) ceny technologii opcjonalnych. Wariant ten testowano w analizie kosztów-użyteczności (przy czym zmiana wyników dotyczy wyłącznie porównania z interferonem beta-1b) oraz w analizie wpływu na budżet. W analizie minimalizacji kosztów, wyniki w wariantcie AW z uwzględnieniem urzędowych cen komparatorów (alemtuzumabu, natalizumabu i fingolimodu) nie zmieniają się po aktualizacji obwieszczenia, gdyż ceny ww. leków nie zmieniły się względem obwieszczenia uwzględnionego w analizie.

W związku z powyższym, aktualizacji wymagały następujące analizy:

- W zakresie analizy użyteczności kosztów (CUA):

- Wariant AW: Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych (dane z obwieszczenia MZ), komparator: interferon beta-1b
- W zakresie analizy minimalizacji kosztów (CMA):
 - Wariant AW: źródła danych o cenach: Obwieszczenie MZ, komparator: alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, średnia (RES+II linia)
- W zakresie analizy wpływu na budżet (BIA):
 - Wariant AW: źródła danych o cenach: Obwieszczenie MZ.

Wyniki zaktualizowanych analiz przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości (CUA); wariant z RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

Perspektywa	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Analiza wrażliwości (AW2) – Źródło danych o cenach: MZ									
Płatnik publiczny / płatnika publiczny + pacjent	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Spoleczna	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości (CUA); wariant bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

Perspektywa	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Analiza wrażliwości (AW2) – Źródło danych o cenach: MZ									
Płatnik publiczny / płatnika publiczny + pacjent	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Spoleczna	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości (BIA); wariant z RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

Nr	Parametr	Składowa wyniku	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	lata 1.-4.
1	Źródło danych o	Wynik inkrementalny [zł]	██████	██████	██████	██████	██████

Nr	Parametr	Składowa wyniku	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	lata 1.-4.
	cenach: MZ	Refundacja: MAVENCLAD® [zł]	■	■	■	■	■

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości (BIA); wariant bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

Nr	Parametr	Składowa wyniku	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	lata 1.-4.
1	Źródło danych o cenach: MZ	Wynik inkrementalny [zł]	■	■	■	■	■
		Refundacja: MAVENCLAD® [zł]	■	■	■	■	■

Aktualizacja wyników o nowe obwieszczenie wpłynęła w minimalnym stopniu na wyniki jednego wariantu analizy wrażliwości, nie zmieniając wyników i wniosków z analizy podstawowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Chcielibyśmy również odnieść się do trzech kwestii, które zostały przez Agencję podniesione w trakcie spotkania w siedzibie AOTMiT.

1. Brak badań head-to-head kładrybiny w tabletkach z aktywnym komparatorem

Odpowiadając na przedstawione wątpliwości, co do wyboru komparatora, należy mieć na uwadze kontekst historyczny – badanie rejestracyjne CLARITY projektowane było w czasie, gdy jedynymi zarejestrowanymi lekami w terapii stwardnienia rozsianego były interferony oraz octan glatirameru (badanie przeprowadzone w latach 2005-2007). W tym okresie nie była dostępna żadna terapia doustna ani terapia opierająca się na schemacie krótkiego cyklu dawkowania i długotrwałego efektu bez aktywnego podawania leku, nie był również zarejestrowany żaden lek typu „*high-efficacy treatment*”, tj. lek o wysokiej skuteczności, przeznaczony do terapii SM o dużej aktywności choroby tj. RES i 2 linii leczenia. Placebo było wówczas wybierane, jako standardowy komparator w badaniach (w tym dla innych leków o wysokiej skuteczności np. badaniach dla natalizumabu).

Dodatkowo, część pacjentów włączanych do badania CLARITY było uprzednio leczonych lekami 1 linii (interferonami lub octanem glatirameru), w związku z tym nie można było ponownie wykorzystać ich jako aktywnego komparatora (grupa SOT, z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie).

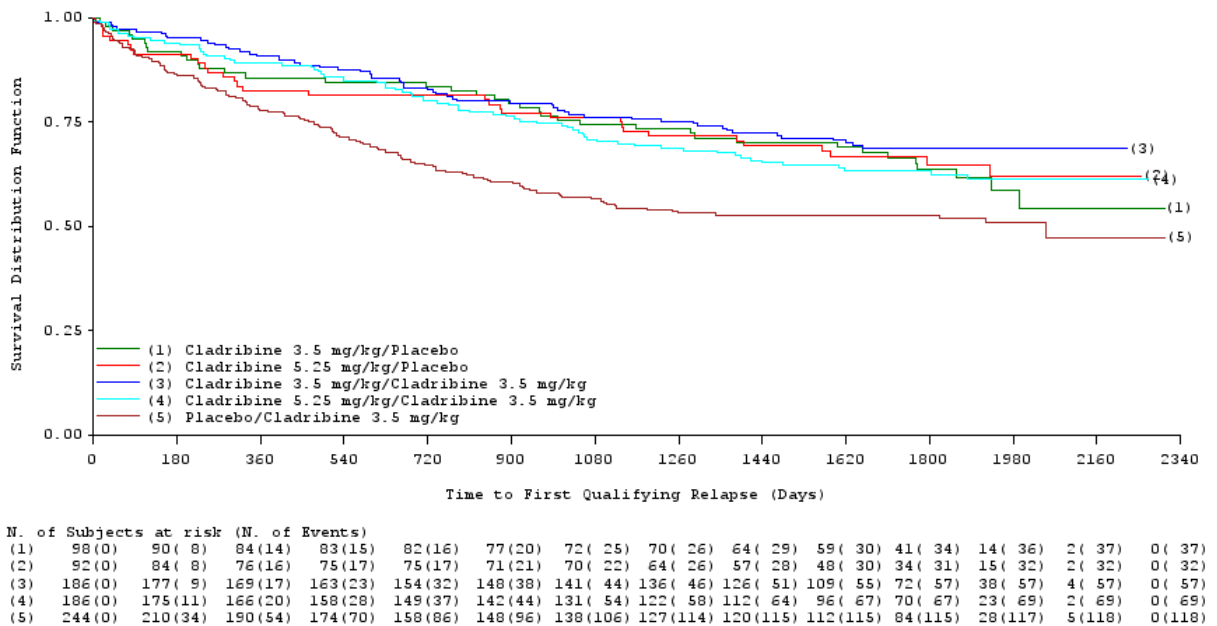
Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego”. Porównanie pośrednie wykonane zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 metodą metaanalizy sieciowej, wyniki której zaprezentowano w załączonej do wniosku Analizie Klinicznej, dostarcza porównania skuteczności leku MAVENCLAD® z innymi lekami obecnie refundowanymi w Polsce we wnioskowanej populacji. Wyniki te wskazują na przewagę w zakresie skuteczności kładrybiny w tabletkach nad wszystkimi lekami stosowanymi w 1 linii (różnica istotna

statystycznie) oraz na podobną skuteczność do innych terapii z grupy „*high-efficacy treatment*” jak alemtuzumab, natalizumab i fingolimod (brak różnic istotnych statystycznie).

Program badań klinicznych dla produktu MAVENCLAD® obejmował badania III fazy CLARITY, CLARITY EXTENSION, ORACLE MS oraz badanie fazy II ONWARD - przeprowadzone w okresie między 2005 a 2012 rokiem, gdy standardowym komparatorem w badaniach leków stosowanych z SM było placebo. Ponad 2700 pacjentów zostało włączonych do programu badań klinicznych leku MAVENCLAD®, a dane dla kładrybiny obejmują już blisko 12 000 pacjentolat. Doświadczenie kliniczne oraz profil bezpieczeństwa dla leku MAVENCLAD®, w fazie przedrejestracyjnej sięgające ponad 12 lat, jest jednym z najdłuższych wśród leków o wysokiej skuteczności stosowanych w leczeniu SM.

2. Dalsze utrzymywanie się skuteczności klinicznej kładrybiny w tabletkach powyżej 4 lat obserwacji.

W dokumencie EMA/435731/2017 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera obrazujące skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia pierwszego rzutu w okresie do 2340 dni (78 tygodni, 6,4 lat) (Grupa 1, Kładrybina 3,5 mg/kg – Placebo). Po zakończeniu 4 letniej obserwacji w ramach badania CLARITY i CLARITY EXTENSION przeżycie bez incydentu pierwszego rzutu utrzymywało się nadal u ponad 75% chorych. W dalszych około 2,4 latach po zakończeniu 4 letniej obserwacji w ramach badania CLARITY i CLARITY EXTENSION pierwszy nawrót wystąpił u około 15% chorych, a u ponad 55% na zakończenie całego 6,4 letniego okresu obserwacji nadal nie wystąpił żaden rzut SM (czyli po ponad pięciu latach po ostatniej dawce leku).



Potwierdza to również załączone doniesienie z jednego z Ośrodków prowadzących badanie CLARITY i CLARITY EXTENSION (Long-term sustained effect of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis: the experience after Clarity and Clarity extension studies at University of Liege by Dr Dominique Dive), gdzie dalszą obserwację 10 włączonych do badania pacjentów prowadzono w okresie 7 kolejnych lat po ostatniej dawce leku. Jedynie u 3 z nich było konieczne włączenie leczenia immunomodulującego.

3. Uzupelnienie informacji dotyczącej statusu refundacyjnego w innych krajach europejskich

W odniesieniu do APD rozdział 2.10.2 – od 1 sierpnia 2018 r. Mavenclad refundowany jest dodatkowo w Belgii.