

2018 -09- 19

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

p. z kontr.wpl. 7549
liczba zał.

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.17.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

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. Karolkowa 30, 01-207 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:

Anna Krzyżanowska.....

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

.....

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)*,
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)*, tj.:
 - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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

Pracownik firmy Merck Sp. z o.o.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI

19.09.2018 *Anna Kujawa*

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

19.09.2018 *Anna Kujawa*

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.3. str. 51, Rozdz. 11 str. 97	<p>„Wyniki analizy skuteczności pochodzące z porównania pośredniego przeprowadzonego w analizie wnioskodawcy nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o większej lub mniejszej skuteczności kładrybiny w porównaniu do innych leków immunomodulujących obecnie refundowanych w Polsce, ze względu na to, że dane są niepełne, a badania włączone do porównania pośredniego – zbyt zróżnicowane. Jedynie w przypadku rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dostępne dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego kładrybiny względem większości komparatorów (brak porównania z interferonem beta-1b 250 oraz peginterferonem beta-1a). W przypadku tego punktu końcowego wyniki porównania pośredniego w populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) wskazują na statystycznie istotną różnicę na korzyść kładrybiny (CLA) dla porównania z octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a 30 µg (IFN B1a 30) oraz interferonem beta-1a 44 µg (IFN B1a 44), a także fumaranem dimetylu (DMF) i teryflunomidem (TER), z tym że różnice dla tych dwóch ostatnich porównań są na granicy istotności statystycznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania kładrybiny z natalizumabem (NAT), fingolimodem (FIN) i alemtuzumabem (ALE). Potencjalnej większej skuteczności CLA względem części komparatorów, wskazywanej przez wynik dla ARR, w większości przypadków nie można jednak potwierdzić wynikami dla pozostałych punktów końcowych, głównie ze względu na niekompletność danych, ale także ze względu na nieistotność statystyczną wyników otrzymanych w porównaniu pośrednim. Jedynie w przypadku porównań CLA vs IFN B1a 44 i CLA vs DMF wyniki dla innego punktu końcowego potwierdzają wyższą skuteczność CLA: w pierwszym przypadku jest to wynik dla 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP), w drugim dla 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP).”</p> <p>Komentarz: porównanie pośrednie jest metodą powszechnie akceptowaną i uważaną za standard w przypadku braku badań klinicznych porównujących daną interwencję <i>head-to-head</i> z komparatorem, jest również metodą zalecaną w wytycznych AOTMiT 2016. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą NMA (ang. network meta-analysis) zostały już opublikowane (<i>Siddiqui 2017</i>), a ich wiarygodność oceniona pozytywnie przez inne agencje oceny technologii medycznej w tym brytyjski NICE, co znalazło odzwierciedlenie w pozytywnej rekomendacji.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego obejmujące wielokrotną ocenę w ramach różnych populacji i punktów końcowych, pozwalają na uzyskanie spójnego wnioskowania na temat porównawczej oceny efektywności klinicznej kładrybiny w tabletkach.</p> <p>Na jego podstawie można wnioskować, że <u>produkt MAVENCLAD® jest istotnie skuteczniejszy niż leki stosowane w pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego</u> – zarówno w porównaniu do leków starszych, zarejestrowanych do stosowania w latach 90-tych (Betaferon, Extavia, Avonex, Copaxone, Rebif), jak i nowszych leków, wprowadzonych na rynek po 2010 roku (Aubagio, Tecfidera).</p> <p>Punktem końcowym najczęściej umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego był roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), gdyż jest to punkt końcowy uznawany we wszystkich badaniach w SM za pierwszorzędowy. Był on obecny we wszystkich badaniach, gdyż Europejska Agencja Leków zaleca w ocenie skuteczności leczenia uwzględnienie ARR jako pierwszorzędowego punktu końcowego, a wnioskowanie na temat wzajemnych relacji pomiędzy lekami na podstawie porównania ARR jest istotne z klinicznego punktu widzenia. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego w zakresie innych punktów końcowych w przypadku części komparatorów wynikał z ograniczeń po stronie dowodów klinicznych dla komparatorów, a nie kładrybiny w tabletkach (zarówno w obrębie populacji ITT jak i wyróżnionych populacji HDA), dodatkowo część komparatorów nie ma możliwości wyróżnienia</p>

wyników dla poszukiwanych punktów końcowych w populacjach HDA. Dotyczy to zwłaszcza leków starszych – interferonów.

W populacji chorych z **dużą aktywnością choroby** (HDA) wykazano, że stosowanie kladrybiny w tabletkach wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku (znamiennie zmniejszenie częstości ARR) w porównaniu do teryflunomidu, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu beta-1a. Ponadto w przypadku porównania z jednym z nowszych leków pierwszoliniowych – fumaranem dimetylu, wykazano znamiennie mniejsze ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach obserwacji (3mCDP) w trakcie terapii kladrybiną w tabletkach. Dla kladrybiny wykazano również znamiennie niższe ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach leczenia i w całym okresie obserwacji, w porównaniu do interferonu beta-1a (44 µg).

W przypadku uwzględnienia w analizie szerszej populacji ITT, dodatkowo wykazano większą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do interferonu beta-1b oraz pegylowanego interferonu beta-1a w zakresie zmniejszania ARR. Jak wspomniano, brak wyników w podgrupie z dużą aktywnością choroby dla części komparatorów wynika przede wszystkim z ograniczeń związanych z badaniami dla interferonów, przeprowadzonych wiele lat temu, w których trudniej zidentyfikować i wyróżnić populację HDA, której definicja zmieniała się w czasie. Uwzględnienie populacji ITT umożliwia porównanie w zakresie większej liczby punktów końcowych. Należy zaznaczyć, że nawet jeżeli wyniki dla nich nie uzyskały progu znamienności statystycznej (brak mocy statystycznej badania, gdyż nie były to pierwszorzędowe punkty końcowe), to **wyniki liczbowe są spójne i wskazują na wyższą skuteczność kliniczną kladrybiny w tabletkach.**

Zwraca natomiast uwagę możliwość wykonania porównania w zakresie oceny braku aktywności choroby – **NEDA** (*No Evidence of Disease Activity*), będącego złożonym punktem końcowym obejmującym główne cele kliniczne leczenia SM – tj. brak aktywności klinicznej (obejmującej zarówno brak rzutów choroby, jak również brak progresji niepełnosprawności) oraz brak aktywności rezonansowej. NEDA stanowi odpowiedź na rozwój nowych zaawansowanych terapii modyfikujących przebieg choroby i związane z nim zmiany celów terapeutycznych – uzyskanie całkowitej klinicznej i obrazowej stabilizacji choroby.

W porównaniu pośrednim wykazano **znamiennie większą szansę uzyskania statusu NEDA** w porównaniu do leków pierwszoliniowych – teryflunomidu, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, a także pegylowanego interferonu beta-1a. W związku z tym, że ocena NEDA stanowi stosunkowo niedawno wprowadzony punkt końcowy, brak tego typu wyników w starszych badaniach – dotyczących oceny interferonu beta-1a oraz interferonu beta-1b.

Spójność wyników świadczących o przewadze nad lekami pierwszej linii potwierdza zatem porównanie w populacji ITT. Należy podkreślić, że wyniki skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach w badaniu CLARITY w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych spójnie wskazywały na jej wyższą skuteczność w populacji HDA w porównaniu do skuteczności w populacji ITT. Mimo to, również w populacji ITT kladrybina w tabletkach wykazuje istotną przewagę kliniczną nad lekami pierwszej linii, a porównanie pośrednie jest możliwe w zakresie większej liczby punktów końcowych i komparatorów. W związku z czym analiza w populacji ITT zyskuje na znaczeniu, zwłaszcza, że jest bardziej konserwatywna (mniej korzystne wyniki dla kladrybiny w tabletkach utrudniają wykazanie znamiennych różnic wobec komparatorów).

Drugi, niezależny i istotny wniosek dla kladrybiny w tabletkach jaki można uzyskać z porównania pośredniego z lekami dedykowanymi dla pacjentów o dużej aktywności choroby – HDA, to **porównywalna skuteczność z lekami stosowanymi w drugiej linii leczenia stwardnienia rozsianego** (tzw. leki *high-efficacy*) – natalizumabem, fingolimodem i alemtuzumabem. W porównaniu pośrednim dla chorych z HDA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kladrybiną w tabletkach a każdym z wymienionych leków stosowanych w drugiej linii leczenia stwardnienia rozsianego pod względem oceny częstości ARR i ryzyka wystąpienia 3- lub 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP, 6mCDP) po 24 miesiącach leczenia; a w przypadku porównania z fingolimodem także dla oceny odsetka

	<p>chorych wolnych od rzutów choroby (RF). W zakresie NEDA porównanie było możliwe tylko dla natalizumabu w populacji ITT, wobec którego nie wykazano istotnych różnic.</p>
<p>Rozdz. 4.3. str. 52</p>	<p>„Należy podkreślić, że w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego dla limfopenii, jednego z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY, które w badaniu CLARITY EXTENSION uznane zostało za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania. W badaniu CLARITY limfopenia wystąpiła u 21,6% pacjentów z grupy CLA (dla porównania w grupie PBO u 1,8%) i choć wyniki badania CLARITY EXTENSION wskazują, że z czasem poziom limfocytów u większości pacjentów ulega normalizacji (grupa CLA/PBO 9,2%) to jest to zdarzenie niepożądane niezwykle istotne w kontekście mechanizmu działania kladrybiny. Podobnie jak wystąpienie półpaśca, które choć dotyczyło stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów (badanie CLARITY: CLA 1,9%, PBO 0%), to zgodnie z danymi literaturowymi jest jednym z najbardziej klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych dla CLA (Deeks 2018).”</p> <p>Komentarz: Mechanizm działania kladrybiny jest ściśle związany ze zmniejszeniem liczby limfocytów, a wpływ na liczbę limfocytów jest zależny od dawki. Kladrybina wywiera długotrwały efekt właśnie poprzez selektywne działanie na limfocyty i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego (ChPL MAVENCLAD). Wystąpienie limfopenii jest zatem oczekiwanym efektem podania leku, przekładającym się na wystąpienie spodziewanych korzyści klinicznych. Należy zatem oczekiwać wyższej częstości limfopenii (vs placebo) w grupie stosującej MAVENCLAD®. W związku z tym dokładnie został określony sposób postępowania w zaleceniach dotyczących podawania kladrybiny w tabletkach, konieczne jest oznaczenie liczby limfocytów przed, w czasie i po leczeniu kladrybiną oraz ściśle przestrzeganie kryteriów rozpoczęcia i kontynuacji leczenia kladrybiną w tabletkach (ChPL MAVENCLAD).</p> <p>Limfopenia, jak wspomniano związana z mechanizmem działania leku, jest jednym z najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia kladrybiną (93/430 [21,6%] w grupie CLA vs 8/435 [1,8%] w grupie PBO). Należy zaznaczyć, że większość przypadków limfopenii miała charakter łagodny i umiarkowany oraz, przede wszystkim, że jest to zdarzenie przejściowe. Limfopenię stopnia 4 obserwowano u 3 chorych (0,7%); różnica wobec placebo nieistotna statystycznie. Zgodnie z oczekiwaniami największy odsetek pacjentów z limfopenią stopnia 3. lub 4. obserwowano 2 miesiące po zastosowaniu pierwszej dawki kladrybiny w każdym roku (4,0% i 11,3% pacjentów z limfopenią stopnia 3. w roku 1. i roku 2. oraz 0% i 0,4% pacjentów z limfopenią stopnia 4. w roku 1. i roku 2.). Oczekuje się, że u większości pacjentów liczba limfocytów powróci do normy lub limfopenii stopnia 1. w ciągu 9 miesięcy (CLARITY, ChPL MAVENCLAD).</p> <p>Żaden z pacjentów, który otrzymał kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg w badaniu CLARITY (zarejestrowana dawka), a następnie placebo w CLARITY EXTENSION nie doświadczył limfopenii w stopniu 4. po 2 latach obserwacji w ramach tej fazy wydłużonej. W badaniu CLARITY EXTENSION potwierdzono, że w związku ze schematem podawania produktu MAVENCLAD® (dawkowanie zgodne z ChPL; w 3 i 4 roku leczenie nie jest wymagane) ryzyko związane z wystąpieniem limfopenii maleje w czasie.</p> <p>Ponadto biorąc pod uwagę selektywny mechanizm działania kladrybiny w tabletkach i brak wywoływania ciągłej immunosupresji (charakterystycznej dla innych leków immunosupresyjnych), nie przekłada się to na znamienne zwiększenie częstości zakażeń i wzrost ryzyka nowotworów.</p> <p>Przypadki półpaśca wystąpiły tylko u 8 chorych (1,9%) przyjmujących kladrybinę w tabletkach w badaniu CLARITY, miały one charakter zlokalizowany i ograniczony do dermatomu, tylko jeden został oceniony jako ciężki (Deeks 2018), natomiast w CLARITY EXTENSION – w dalszej obserwacji bez aktywnego leczenia – przypadki półpaśca odnotowano u 2 chorych. Nie stwierdzono także jednoznacznego związku między przypadkami półpaśca, a ciężkością limfopenii (Deeks 2018).</p>
<p>Rozdz. 4.3. str. 52</p>	<p>„O ile wyniki badania CLARITY potwierdzają skuteczność kladrybiny w porównaniu z placebo w populacji HDA i w przypadku punktu końcowego ARR w analizie post-hoc</p>

	<p>także dla subpopulacji RES, trudno jest wysnuć jakiegokolwiek wnioski odnośnie subpopulacji SOT, głównie ze względu na niewielką liczbę analizowanych pacjentów (w badaniu CLARITY łącznie w obu grupach 51 osób), ale także też na różnice, jakie mają miejsce między subpopulacją SOT w badaniu CLARITY, a subpopulacją SOT w warunkach polskich. Należy zwrócić uwagę, że w polskich warunkach refundacyjnych w przypadku częściowego braku odpowiedzi na leczenie, pacjent leczony w ramach programu B.29 może dokonać zmiany leku immunomodulującego na inny lek (na co zresztą zwrócił uwagę sam wnioskodawca), tymczasem w badaniu CLARITY pacjenci z niepowodzeniem ≥ 2 terapii DMDs byli wykluczeni z badania (Deeks 2018). Populacja badania CLARITY różni się też od potencjalnej populacji polskiej wiekiem pacjentów, w badaniu CLARITY średnia wieku włączanych pacjentów wynosiła 38-39 lat, natomiast wg danych NFZ w Polsce średni wiek pacjentów z rozpoznaniem G35 (Stwardnienie rozsiane) wynosi ok. 49 lat.”</p> <p>W podgrupie chorych na RRMS z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brakiem odpowiedzi na leczenie (SOT) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kladrybiną w tabletkach a lekami z grupy <i>high-efficacy DMT</i> – fingolimodem i alemtuzumabem w rocznym wskaźniku rzutów ARR, również różnice w porównaniu z interferonem beta-1a nie osiągnęły istotności statystycznej. Były to jedyne dostępne wyniki w podgrupie SOT i o ograniczonej mocy statystycznej ze względu na wielkość populacji. Należy jednak zaznaczyć, że chorzy z podgrupy SOT są częścią podgrupy chorych z dużą aktywnością choroby – HDA, a w takiej podgrupie wykazano wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w stosunku do leków stosowanych w pierwszej linii terapii stwardnienia rozsianego oraz porównywalną skuteczność do leków <i>high-efficacy DMT</i> (natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu). Ponadto wyniki w populacji HDA, RES i SOT oraz ITT są spójne pod względem kierunku (na korzyść kladrybiny) i brak znamienności statystycznej jest spowodowany brakiem mocy takiej oceny. Należy także podkreślić, że dostępne dane wskazują na wyższą skuteczność kladrybiny w populacjach o dużej aktywności choroby w porównaniu do ITT.</p> <p>Oдноśnie różnic w wieku pacjentów warto podkreślić, na co wskazuje także AOTMiT (AWA, str. 33), że kladrybina jest skuteczna niezależnie od wieku pacjentów.</p> <p>Oдноśnie możliwości zmiany leku immunomodulującego na inny lek w polskim programie lekowym B.29 należy podkreślić, że szerokie dane na temat efektywności leczenia w zależności od rodzaju wcześniejszej terapii jak i liczby zastosowanych wcześniej leków są ograniczone również dla obecnie refundowanych leków modyfikujących przebieg choroby pomimo możliwości ich stosowania i refundacji – w dostępnych badaniach klinicznych dla obecnie refundowanych interwencji albo populacja była wcześniej nieleczona, albo występowały ograniczenia odnośnie wcześniejszego leczenia i wymóg jego przerwania 6-12 miesięcy wcześniej, trudno też określić iloma i jakimi lekami pacjenci uczestniczący w tym próbach klinicznych byli uprzednio leczeni.</p>
<p>Rozdz. 4.3. str. 52</p>	<p>„Zarówno w przypadku oceny skuteczności jak i oceny bezpieczeństwa jednym z podstawowych ograniczeń jest brak danych długoterminowych. Dostępne dane są szczątkowe i wskazują, że u pewnego odsetka pacjentów po kilku latach od przyjęcia ostatniej dawki leku następuje nawrót choroby (abstrakty konferencyjne Dive 2017, Gerard 2018).”</p> <p>Komentarz: W dokumencie EPAR dotyczącym leku MAVENCLAD® (EPAR MAVENCLAD®) przedstawiono długoterminową ocenę bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach. Dane pochodzą z 4 zakończonych badań II/III fazy CLARITY, CLARITY EXTENSION, ONWARD i ORACLE, oraz danych z będącego ciągle w toku badania obserwacyjnego PREMIERE i badania obserwacyjnego RECORD MS. Badania ONWARD i ORACLE nie były uwzględniane w niniejszym raporcie ze względu na interwencję lub populację niezgodną ze zdefiniowanym pytaniem i kryteriami w PICO – skojarzenie kladrybiny w tabletkach z interferonem beta w ONWARD oraz chorzy z CIS, z jeszcze niezdiagnozowanym SM w ORACLE.</p> <p>Badanie PREMIERE ma na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa u chorych uczestniczących w jednym z pięciu badań klinicznych oceniających kladrybinę w tabletkach, którzy zakończyli już fazę aktywnego leczenia tym lekiem. Badanie nie zostało jeszcze zakończone i opublikowane – Clinical Study Report planowany jest na Q2 2019 (zgodnie z informacją w EPAR MAVENCLAD®). Należy podkreślić, że jego wstępne wyniki (data odcięcia:</p>

	<p>20.02.2015) opisano w EPAR - okres obserwacji przekracza 8 lat, obejmując łącznie 8650 pacjentolat obserwacji (EPAR MAVENCLAD®). Przedstawione dane zostały uznane przez EMA jako wystarczające do oceny profilu bezpieczeństwa leku MAVENCLAD® (EPAR MAVENCLAD®). Tak długi okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa jest bardzo rzadko spotykany przy nowo rejestrowanych lekach stosowanych w SM.</p> <p>W odniesieniu do danych długoterminowych dotyczących bezpieczeństwa na kongresieECTRIMS (9-14/10/2018r.) opublikowane zostaną aktualne dane: Updated safety analysis of Cladribine Tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis; P875 https://www.ectrims-congress.eu/2018/scientific-programme/scientific-programme.html</p>
<p>Rozdz. 9. str. 91, Rozdz. 11. str. 99</p>	<p>„Pozytywna rekomendacja została również wydana przy jednoczesnej informacji o braku udowodnionych dodatkowych korzyści z zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów (GBA/IQWIG 2018).” [...] „Z kolei w rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na brak udowodnionej, wyższej skuteczności kladrybiny w tabletkach w porównaniu do innych terapii stosowanych w leczeniu RRMS (IQWIG/GBA, PBAC).”</p> <p>Komentarz: Ocena przeprowadzana przez IQWIG dotyczy jedynie oceny klinicznej leku i nie kończy się rekomendacją, jak to ma miejsce w innych agencjach HTA. Proces oceny produktu leczniczego MAVENCLAD® w Niemczech przez AMNOG wciąż trwa – ostateczna ocena spodziewana jest w 2019 roku. Decyzją niemieckiego Ministerstwa Zdrowia we wrześniu 2017 wydana została pozytywna decyzja dotycząca uwzględnienia kladrybiny w tabletkach na liście leków refundowanych.</p> <p>Co do aktualnej oceny PBAC - w lipcu 2018 roku australijski Komitet <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC) wydał pozytywną rekomendację zamieszczenia kladrybiny w tabletkach na listach refundowanych preparatów do leczenia RRMS (PBAC 2018, PBAC 2018a). Źródło: PBAC 2018 – JULY 2018 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS. Dostęp on-line pod adresem: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf . Data ostatniego dostępu: 18.09.2018 PBAC 2018a – Mavenclad has been approved for reimbursement on PBS. Dostęp on-line pod adresem: https://msra.org.au/news/mavenclad-cladribine-approved-reimbursement-pbs/ . Data ostatniego dostępu: 18.09.2018</p>
<p>Rozdział 5.1.2, str. 61</p>	<p>"Roczne koszty leczenia w programie lekowym B.29, przedstawione w Tabeli 36 (AWA str. 60), są niezgodne z kosztami komparatorów przyjętymi w analizie wnioskodawcy (Tabela 31, AWA, str. 56) (AWA, str. 61)."</p> <p>Komentarz: W Tabeli 36 przedstawiono średnie roczne koszty obejmujące zarówno koszty leków, jak i koszty nielekowe (podanie, monitorowanie, leczenie rzutów), natomiast Tabela 31 zawiera wyłącznie koszty substancji czynnych (koszty nielekowe szacowano oddzielnie). Oszacowania przedstawione w obu tabelach są spójne, gdyż opierają się na tych samych cenach jednostkowych i zużyciu leków.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, str. 70</p>	<p>„W związku z przypisywaniem określonej wielkości kosztów do określonego stanu chorego wg skali EDSS, wysokość wskaźnika ICUR uzależniona jest od struktury pacjentów wchodzących do programu lekowego (rozkładu początkowego stanów EDSS). W modelu wnioskodawcy rozkład początkowy stanów EDSS przyjęto w oparciu o charakterystykę populacji pacjentów biorących udział w badaniu CLARITY. Parametr ten nie był testowany w AW. Analitycy Agencji w ramach weryfikacji modelu wnioskodawcy przyjęli wartości wykorzystane w modelach poddawanych obecnie ocenie w AOTMiT (produkty lecznicze Lemtrada i Ocrevus). (...). Zatem rzeczywista wysokość ICUR będzie zależeć od wyjściowego stanu sprawności pacjentów leczonych CLA.”</p>

	<p>Komentarz: Wyjściowy rozkład stopnia niepełnosprawności w modelu ekonomicznym powinien być zgodny z populacją docelową analizy, w związku z czym najbardziej odpowiednie źródło danych dla ww. charakterystyki stanowi badanie CLARITY. Wykorzystując strukturę EDSS pochodzącą z analiz dla innych produktów leczniczych należy mieć na uwadze, że kryteria włączenia do leczenia mogą różnić się między poszczególnymi lekami (np. w wyniku różnic w definicji SOT), w związku z czym rozkłady EDSS właściwe dla produktów Lemtrada i Ocrevus mogą nie w pełni odzwierciedlać populację docelową dla MAVENCLAD®. Ponadto, ze względu na dodatnią korelację między wiekiem a niepełnosprawnością chorych na SM (wynikającą z postępującego charakteru choroby), zastosowanie innej struktury wyjściowego EDSS w ramach AW wymagałoby również jednoczesnego skorygowania średniego wieku wyjściowego. Należy również zaznaczyć – co podkreślił także AOTMiT (AWA, str. 34) – że kładrybina wykazuje skuteczność niezależnie od wyjściowego EDSS pacjentów.</p>
<p>Rozdz. 4.3. str. 52 Rozdz. 5.4. str. 72</p>	<p>Populacja badania CLARITY różni się też od potencjalnej populacji polskiej wiekiem pacjentów, w badaniu CLARITY średnia wieku włączanych pacjentów wynosiła 38-39 lat, natomiast wg danych NFZ w Polsce średni wiek pacjentów z rozpoznaniem G35 (Stwardnienie rozsiane) wynosi ok. 49 lat.</p> <p>Komentarz: Należy zwrócić uwagę, że średni wiek wg danych NFZ najprawdopodobniej dotyczy chorych na SM w dowolnym stopniu niepełnosprawności, w tym również pacjentów z EDSS powyżej 6, którzy nie kwalifikowaliby się do objęcia programem lekowym z zastosowaniem kładrybiny w tabletkach. Niepełnosprawność w przebiegu SM postępuje wraz z wiekiem, co oznacza, że chorzy z zaawansowaną chorobą (EDSS>6) stanowią również grupę najbardziej zaawansowaną wiekowo. W związku z powyższym, rzeczywisty średni wiek pacjentów kwalifikujących się do aktywnego leczenia DMD w programie lekowym (EDSS<6) będzie istotnie niższy niż wiek raportowany przez NFZ dla populacji wszystkich chorych bez względu na stadium niepełnosprawności. Wydaje się zatem realistyczne, że średni wiek pacjentów w programie lekowym będzie bardziej zbliżony do populacji badania CLARITY. Warto również podkreślić, na co wskazuje także AOTMiT (AWA, str. 33), że kładrybina w tabletkach jest skuteczna niezależnie od wieku pacjentów. W związku z powyższym należy oczekiwać, że wpływ wieku w rozważanej populacji na wyniki analizy ekonomicznej jest mniejszy niż wynika to z wariantu AW przedstawionego przez Agencję.</p>
<p>Rozdz. 5.4. str. 73</p>	<p>W związku z brakiem danych dotyczących 5. i kolejnych lat leczenia kładrybiną, w 5. roku leczenia kładrybiną pacjentom został przypisany średni koszt leczenia w programie lekowym B.29, co zdaniem wnioskodawcy jest założeniem arbitralnym i konserwatywnym. Jednak w opinii analityków Agencji koszt kolejnej linii leczenia w 5. roku powinien stanowić raczej średni koszt leczenia w programie lekowym B.46, bądź średni koszt leczenia ALEM (B.29), NAT i FIN (B.46), stanowiących kolejną linię leczenia.</p> <p>Komentarz: Zgodnie z obecnie obowiązującymi kryteriami włączenia do programu B.46, do terapii natalizumabem i fingolimodem (B.46) kwalifikują się (w ramach wskazania SOT) pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba i ciężkość rzutów: <ol style="list-style-type: none"> a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego); 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

	<p>Obecne kryteria włączenia do programu B.46 nie dopuszczają zatem możliwości zastosowania fingolimodu i natalizumabu bezpośrednio po leczeniu kładrybiną w tabletkach, gdyż leczenie to może być wprowadzone wyłącznie po niepowodzeniu terapii wymienionymi substancjami czynnymi (interferony, octan glatirameru, fumaran dimetylu lub teryflunomid). Możliwość zastosowania leków z programu B.46 po niepowodzeniu terapii kładrybiną w tabletkach wymagałaby zatem modyfikacji treści programu B.46, polegającej na poszerzeniu zakresu terapii, w przypadku których stwierdzono całkowitą nieskuteczność (tj. spełnienie obu powyższych kryteriów – liczby rzutów i zmian w badaniu rezonansu magnetycznego). W analizie ekonomicznej opierano się na obowiązujących kryteriach programu lekowego, a ewentualne przyszłe zmiany w programie B.46 nie stanowiły przedmiotu analizy, w związku z tym w modelu uwzględniono uśredniony koszt terapii z programu B.29. Należy jednak zauważyć, że nawet w przypadku wprowadzenia wskazanych modyfikacji (poszerzenia zakresu leków, po których można zastosować fingolimod i natalizumab, o kładrybinę w tabletkach), nie wszyscy pacjenci będą kwalifikować się do programu B.46, gdyż do tego wymagane jest spełnienie jednocześnie obu kryteriów nieskuteczności leczenia. Można zatem przyjąć, że znaczący odsetek pacjentów otrzymałby – jako kolejny lek po kładrybinie – inny lek pierwszoliniowy, co jest dopuszczone, w przypadku częściowej nieskuteczności leczenia, stosownymi zapisami w programie B.29.</p>
<p>Rozdział 6,3, Str. 81</p>	<p>„Przejmowanie udziałów w rynku leków przez kładrybinę w scenariuszu nowym oszacowano wyłącznie na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów wnioskodawcy, w związku z czym przedstawione prognozy cechują się ograniczoną wiarygodnością. Dodatkowo szacowano średnią ważoną z danych otrzymanych od ekspertów, nie zaś średnią arytmetyczną, co nie do końca może być zasadne.”</p> <p>Komentarz: Prognozowanie odnośnie przyszłych udziałów rynkowych leku stosowanego w nowym wskazaniu obarczone jest dużą niepewnością, ale wydaje się, że konsultowanie w tym celu ekspertów znających dobrze omawiany problem zdrowotny jest jednym z najlepszych możliwych rozwiązań. Zastosowanie średniej ważonej, zamiast prostej średniej arytmetycznej wynika z faktu, iż większe doświadczenie lekarza wynikające z prowadzenia większej liczby pacjentów dodatkowo powinno zwiększać precyzję oszacowania (a tego elementu nie uwzględnia średnia arytmetyczna).</p>
<p>Rozdz. 6.3. str. 81</p>	<p>Założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazanym we wniosku poziomem sprzedaży.</p> <p>Komentarz: Deklarowane we wniosku wielkości dostaw dotyczące przyszłej sprzedaży odnoszą się do populacji węższej niż wynikająca z późniejszych zmian w programie lekowym zaproponowanych przez ekspertów klinicznych na etapie konsultacji programu lekowego. Merck Sp. z o.o. zobowiązuje się do zapewnienia dostaw dla zwiększonej liczby pacjentów, zgodnie z ostateczną wersją programu lekowego, przez cały czas trwania decyzji refundacyjnej.</p>
<p>Rozdz. 10 Str. 94 oraz Rozdz. 11. Str. 95</p>	<p>Przedstawiona na str. 94 Tabela 57. prezentująca warunki finansowania MAVENCLAD® w krajach UE i EFTA jest już nieaktualna – był to stan na grudzień 2017.</p> <p>Komentarz: Obecnie (stan na wrzesień 2018) produkt MAVENCLAD® refundowany jest w Słowenii, Chorwacji, Portugalii, Słowacji (wszystkie 4 państwa o zbliżonym PKB per capita wg EUROSTAT), Bułgarii (kraj o dużo niższym PKB per capita), Wielkiej Brytanii, Irlandii, Austrii, Hiszpanii, Holandii, Finlandii, Belgii, Niemczech, Danii, Luksemburgu oraz Norwegii. Informację tę przekazano w ramach zaktualizowanej APD, a także w ramach uzupełnienia minimalnych wymagań (zwrócono również na to uwagę pod Tabelą 57.). Nowe kraje, które objęły refundacją produkt MAVENCLAD® od uzupełnienia minimalnych wymagań to: Słowacja i Irlandia.</p>

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

--	--

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