



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

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 Konflikту 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:

CEZARY GŁOGOWSKI

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

o objęcie refundacją leku Mavenclad

Czego dotyczy DKI⁴:

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

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

Gf

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 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 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 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.

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

⁵ niepotrzebne skreślić

af

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.


Data składania i podpis osoby składającej DKI

20.09.2018 
.....

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

20.09.2018 
.....

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.2.2 str. 12 tabela 4	<p>Uwaga nr 1 (Analiza weryfikacyjna Agencji, rozdział 3.1.1.2)</p> <p>Utajnienie zapisów w rozdziale 3.1.2.2 Wnioskowane wskazanie, w szczególności kolejnych wierszy w tabeli opisujących kryteria wnioskowanego programu lekowego i konsekwentnie w dalszej części AWA w praktyce uniemożliwia recenzję dokumentacji analizy klinicznej pod kątem prawdziwości włączenia poszczególnych badań do analizy sieciowej, konkretnych porównań dla wnioskowanych subpopulacji (nie ujawnionych) i uniemożliwia przedłożenie jakichkolwiek komentarzy. Jest to sytuacja bez precedensu w obszarze stwardnienia rozsianego, która nie miała miejsca w żadnym dotychczas ocenianym produkcie przez AOTMiT.</p>
Rozdział 3.3. str. 18 tabela 6	<p>Uwaga nr 2 (Analiza weryfikacyjna Agencji, rozdział 3.3)</p> <p>Wątpliwości budzi oszacowanie „Liczby pacjentów leczonych w ramach I linii, u których wystąpił 1 lub więcej rzutów choroby w ostatnim roku**”, które zostało dokonane przez analityków Agencji na podstawie danych NFZ. Zebrane dane liczbowe w tabeli 6 wskazują wg oszacowania, że ok. 70% pacjentów leczonych aktywnie w programie lekowym doświadcza co najmniej 1 rzutu choroby w ciągu ostatniego roku. Wydaje się, że szacunek ten jest znacznie zawyżony. Dostępne dane literaturowe (Maurer M at al. European Journal of Neurology 2011, 18: 1036–1045) pochodzące z analizy retrospektywnej dużej populacji pacjentów (9 tysięcy pacjentów z SM w Niemczech) wskazują, że 66% pacjentów nie miało rzutu choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Zdaniem Maurer M i współautorów wyniki przez nich opublikowane są spójne z publikowanymi wynikami badań klinicznych leków immunomodulujących. Wystąpienie rzutu choroby jest sygnałem dla lekarzy prowadzących do rozważenia zmiany leczenia. Dane rynkowe wskazują na niski odsetek zamiany leczenia w obrębie leków 1 linii oraz niewielki wzrost liczby pacjentów w programie 2 linii.</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
--	--------------

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.)

Gj

Rozdział 6	<p>Uwaga nr 1 (Analiza kliniczna wnioskodawcy, rozdział 6.)</p> <p>Wniosek autorów analizy dotyczący czterokrotnego zwiększenia prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS w grupie chorych leczonych kladrybiną w tabletkach w danym czasie w porównaniu do grupy natalizumabu powinien być traktowany z dużą ostrożnością ze względu na znaczną różnicę w wielkości analizowanych populacji (kladrybina - 37 vs natalizumab - 1410 przed dopasowaniem i kladrybina – 26 vs natalizumab – 174 po dopasowaniu).</p> <p>Jest to zgodne z wnioskiem autorów publikacji dotyczącym interpretacji wyników badania, gdzie podkreślono ograniczoną liczbę analizowanych chorych w grupie leczonej kladrybiną w tabletkach oraz niepełny cykl leczenia kladrybiną w tabletkach w momencie przeprowadzania analizy.</p>

* 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
Rozdział 4	<p>Uwaga nr 1 (Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, rozdział 4.)</p> <p>Założenia dotyczące efektów klinicznych leków uwzględnione w analizie ekonomicznej faworyzują wnioskowaną technologię kosztem komparatorów. Do takich ograniczeń należy zakwalifikować przede wszystkim dwa założenia wpływające na okres występowania efektów stosowanego leczenia (omówione poniżej).</p> <p><u>Założenie nr 1 dotyczące całkowitego okresu utrzymywania się efektów klinicznych leczenia (uwaga dot. analizy ekonomicznej wnioskodawcy, rozdziału 4).</u></p> <p>Model analizy ekonomicznej Wnioskodawcy zakłada utrzymywanie się efektów leczenia kladrybiną po zakończonym okresie jej podawania. Długość okresu występowania tych dodatkowych efektów jest wysoce niepewna. Pomimo tego autorzy analizy ekonomicznej nie przeprowadzili poprawnej analizy wrażliwości, na co również wskazują analitycy AOTMiT odnosząc się do horyzontu czasowego analizy (AWA, rozdział 5.3.1.).</p> <p>Dotychczasowe modele analizy ekonomicznej przedkładane AOTMiT uwzględniały brak jakichkolwiek efektów klinicznych zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby (ang. <i>Disease modifying therapy</i>; DMT) po zakończeniu ich stosowania (większość DMT) lub po zakończeniu okresu obserwacji wynikającego z dawkowania leku (w przypadku Lemtrada: około 5 lat, zgodnie z opisem programu). Analogicznie, w przypadku kladrybiny zasadnym byłoby przyjęcie okresu 4-letniego dla</p>

utrzymywania się efektów leczenia. Po tym okresie należałoby przyjąć efekty leczenia jak dla naturalnego przebiegu choroby (jak zostało to opisane w przypadku DMT przyjmowanych przewlekle). W raportach nie znaleziono informacji odnośnie tego jaki okres występowania efektów leczenia został przypisany wnioskowanej technologii. Jeżeli okres ten nie został ograniczony, wówczas model zakłada występowanie dodatkowego efektu klinicznego kładrybiny w okresie przekraczającym 4 lata od podania dawki leki.

Rozwiązaniem tego ograniczenia mogłoby być przyjęcie 100% wygaszenia efektu klinicznego wnioskowanej technologii po 4 latach (por. poniżej), przy braku wygaszenia efektów klinicznych leków przyjmowanych przewlekle (oczywiście tylko w trakcie ich stosowania). Maksymalny okres występowania efektów klinicznych wnioskowanej technologii powinien być, co najmniej, poddany analizie wrażliwości.

Założenie dotyczące „wygasania” dodatkowego efektu leku w czasie (dotyczy analizy ekonomicznej wnioskodawcy, rozdziału 4.1.8.3.1.3)

Założenie uwzględniające zmniejszanie dodatkowego efektu klinicznego DMT w miarę upływu czasu leczenia jest założeniem faworyzującym wnioskowaną technologię lekową ze względu na schemat podawania. Dla wnioskowanej technologii zmniejszany jest dodatkowy efekt kliniczny w miarę upływu czasu od ostatniej dawki, przy braku wpływu na całkowity koszt leku i przy braku określenia maksymalnego okresu występowania (por. uwaga powyżej). W przypadku pozostałych leków (przyjmowanych przewlekle) założenie to zmniejsza obserwowany efekt, przy jednoczesnym zwiększaniu całkowitego kosztu leczenia: pacjent kontynuuje leczenie pomimo zmniejszonej jego skuteczności lub nawet braku jakichkolwiek efektów. Powyższe nie wynika wyłącznie z różnego schematu dawkowania porównywanych leków, gdyż model Wnioskodawcy uwzględnił już zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia („progresji niepełnosprawności lub zwiększenia liczby rzutów”). Obydwa aspekty wyraźnie się pokrywają i ich uwzględnienie łącznie nie jest prawidłowe.

Na uwagę zasługują, że efekt zmniejszania skuteczności klinicznej nie został dotychczas potwierdzony dla DMT przyjmowanych przewlekle. Co więcej, cytowane przez autorów raporty NICE zazwyczaj uwzględniały ten efekt w dodatkowych scenariuszach. Większość analiz dotyczących stwardnienia rozsianego przekładanych AOTMiT dotychczas pomijała ten efekt, przede wszystkim ze względu na jego uwzględnienie poprzez odrzucanie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią.

Wpływ w/w założeń na wyniki

Przedstawione założenia istotnie wpływają na wnioski, sztucznie zwiększając stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów komparatorów, przy ograniczonym wpływie tych założeń na wyniki wnioskowanej technologii.

Proponowane przez AOTMiT ograniczenie horyzontu czasowego analizy stanowi tylko częściowe rozwiązanie problemu, gdyż nie uwzględnia długookresowych

	<p>konsekwencji klinicznych stosowania DMT.</p>
<p>Rozdział 5</p>	<p>Uwaga nr 2 (Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, rozdział 5.)</p> <p>Techniki analityczne i wybór źródeł danych klinicznych stanowią ograniczenie analizy ekonomicznej – <u>nieprawidłowe przyjęcie analizy minimalizacji kosztów.</u></p> <p>Brakuje jednoznacznych dowodów wskazujących na taką samą skuteczność wnioskowanej technologii oraz komparatorów uwzględnionych w analizie minimalizacji kosztów (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab).</p> <p>Dodatkowo, wyraźne różnice w częstotliwości dawkowania wnioskowanej technologii i DMT przyjmowanych przewlekle (natalizumab, fingolimod) również wskazują na brak zasadności odnośnie przyjęcia analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej. Przy uwzględnieniu aspektów opisanych przy uwadze nr 1, stosowanie wnioskowanej technologii z ograniczeniem czasowym występowania dodatkowego jej efektu wiązałoby się prawdopodobnie z niższymi efektami niż stosowanie natalizumabu i fingolimodu. Byłoby to obserwowane nawet w przypadku przyjęcia takiego samego krótkoterminowego efektu klinicznego wszystkich tych leków względem placebo.</p> <p>Wskazane przez wnioskodawcę argumenty przemawiające za wyborem techniki analitycznej (analiza ekonomiczna wnioskodawcy, rozdział 2.3) dotyczą wyłącznie istotności statystycznej wyników porównania pośredniego metodą meta-analizy sieciowej. Jednakże należy zaznaczyć, że w przypadku innych komparatorów (leków z programu B.29. dla których przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności) wyniki analizy klinicznej nie byłyby jednoznaczne. W zależności od punktu końcowego, czy modelu matematycznego syntezy danych pierwotnych obserwowano różne wnioski dla poszczególnych porównań. Wydaje się, że uwzględnienie dodatkowo innych leków w sieci mogłoby wyraźnie zmienić wyniki i wnioski. Niestety autorzy ograniczyli się wyłącznie do sieci uwzględniającej wnioskowaną technologię i komparatory refundowane w Polsce, pomijając inne porównania, w tym porównania między aktywnymi terapiami, które mogłyby stabilizować sieć, zwiększyć moc obserwowanych wyników i, tym samym, zwiększyć wiarygodność wyników.</p> <p>Co więcej uwzględnienie wyników meta-analizy sieciowej w analizie ekonomicznej w przypadku wszystkich porównań mogłoby wiązać się z gorszymi wynikami zdrowotnymi wnioskowanej technologii względem natalizumabu, gdyż:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na niekorzystną tendencję efektów względem natalizumabu (por. dane dotyczące częstotliwości rzutów choroby z Analizy klinicznej wnioskodawcy); • natalizumab stosowany byłby przez dłuższy okres niż okres występowania efektów wnioskowanej technologii (przy założeniu poprawy aspektów modelowania wskazanych przy uwadze nr 1). <p>Nawet jeżeli obserwowane różnice nie byłyby istotne, dopiero wyniki</p>

G

	<p>probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności mogłyby ten wniosek potwierdzić przy tak dużej niepewności dowodów dotyczących skuteczności porównywanych leków (brak badań <i>head-to-head</i>) oraz długości okresu utrzymywania się efektu kladrybiny (brak badań klinicznych potwierdzających ten efekt poza 4-letni okres obserwacji).</p> <p>Co więcej wyniki analizy minimalizacji kosztów zaprezentowano przy założeniu stosowania leków u wszystkich pacjentów z kohorty przez cały horyzont czasowy analizy (tj. 100% przeżycie na leczeniu przez cały okres obserwacji). Kolejny raz założenie analizy faworyzuje wnioskowaną technologię, gdyż obserwowana różnica w kosztach byłaby mniejsza w przypadku uwzględnienia pełnego modelowania. W grupie natalizumabu i fingolimodu obserwowano by mniejsze zużycie tych leków, ze względu na zaprzestanie leczenia z powodu braku odpowiedzi, działań niepożądanych czy zgonu (zdarzeń obserwowanych również w badaniach klinicznych, wykorzystanych do założeń, ale nie uwzględnionych przy ocenie zużycia leków). W grupie wnioskowanej technologii redukcja kosztu nie byłaby tak istotna ze względu na schemat dawkowania. Niemniej jednak porównanie kosztów przy uwzględnieniu wszystkich aspektów leczenia stwardnienia rozsianego odzwierciedlało praktykę kliniczną.</p> <p>Podsumowując, jedynie analiza kosztów-użyteczności (przeprowadzona przy uwzględnieniu poprawnych założeń, por. uwaga nr 1) wydaje się poprawną metodą analityczną dla porównania kladrybiny z natalizumabem i fingolimodem przy dostępnych dowodach naukowych.</p>
--	---

* 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

G
k

--	--

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

46

