



Formularz zgłaszania uwag do  
analiz weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.31.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w programie lekowym: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. 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 AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Wiktor Janicki, Członek Zarządu Roche Polska Sp. z o.o.

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

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Ocrevus - „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

<sup>4</sup> 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 pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, 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.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**



Signed by /  
Podpisano przez:

.....  
Wiktor Jerzy  
Janicki

Date / Data: 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**



Signed by /  
Podpisano przez:

.....  
Wiktor Jerzy  
Janicki

Date / Data: 2018-  
10-11 20:42

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 27, Tabela 13	<p><b><u>Zapis w AWA:</u></b> „Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia oceny jakości życia wyłącznie za pomocą skali SF-36”</p> <p><b><u>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</u></b> Skala SF-36 jest podstawową, zwalidowaną i jedną z najczęściej stosowanych do oceny ogólnej jakości życia pacjentów. W ramach analizy klinicznej przedstawiono więc wyniki oceny jakości życia przeprowadzone z użyciem tej skali, jako najbardziej miarodajne, a jednocześnie odzwierciedlającej wpływ na wartości QALY. Należy podkreślić, że w ramach analizy zaprezentowano również ocenę jakości życia chorych w obszarach specyficznych dla analizowanej jednostki chorobowej uwzględniając skalę MSFC (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>). Skala MSFC składa się z trzech odrębnych testów (<i>Timed 25-Foot Walk; 9-Hole Peg Test; Paced Auditory Serial Addition Test</i>) w których ocenie podlegają: poruszanie się, sprawność manualna i funkcje poznawcze. Wyniki znajdują się w AKL w rozdziale 4.1.1.3.</p>
Str. 27, Tabela 13	<p><b><u>Zapis w AWA:</u></b> „Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia w przeglądzie systematycznym jedynie badań RCT z min 48 tyg. okresem obserwacji.”</p> <p><b><u>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</u></b> Metodyka analizy została opracowana na początku prac, w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego i to w tym dokumencie przedstawiono szczegółowe uzasadnienie dla przyjętego podejścia (str. 64 rodz. 7.5. Metodologia, podrozdział. 7.5.1 Okres obserwacji)</p> <p>Z uwagi na nieregularny przebieg choroby, jaką jest stwardnienie rozsiane, ocena niewielkiej zmiany EDSS w krótkim okresie czasu może być obarczona błędem diagnozy lub odzwierciedlać fluktuacje stanu zdrowia chorego. Z tego też względu wiarygodna i obiektywna ocena postępu choroby wymaga dłuższego horyzontu czasowego. Z tego powodu wytyczne EMA<sup>6</sup> wskazują, iż badania kliniczne nad nowymi technologiami powinny obejmować okres wystarczająco długi by zaobserwowane wyniki w sposób wiarygodny odzwierciedlały efekt terapii. Zgodnie z wytycznymi EMA<sup>6</sup> badania do zaobserwowania efektów klinicznych może być potrzebny nawet 3-letni okres obserwacji. Mając na uwadze powyższe oraz ograniczoną dostępność badań prowadzonych w długim, kilkuletnim okresie obserwacji, do analizy klinicznej włączano badania, w których okres obserwacji wynosił ≥48 tygodni. Podkreślić należy, że sami analitycy Agencji na stronie 35 analizy weryfikacyjnej wskazują „(...) największa heterogeniczność dotyczyła długości okresu interwencji (może to powodować niedoszacowanie efektów zdrowotnych w badaniach z krótszym okresem podawania interwencji)” Aby uniknąć sytuacji, na którą zwrócił uwagę analityk Agencji, do AKL włączano badania o okresie</p>

<sup>6</sup> Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500185161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf)

	<p>obserwacji wynoszącym przynajmniej 48 tyg., czyli badania, w których efekty zdrowotne terapii były już na ustabilizowanym poziomie.</p>
<p>Str. 28, Tabela 13</p>	<p><b><u>Zapis w AWA:</u></b>  <i>„Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych kryteriów włączania publikacji dotyczących innych niż OKR interwencji, odnoszących się do typu publikacji. Z przedstawionego obok opisu wyniku jednak, że dla wszystkich innych interwencji nie uwzględniano m.in. doniesień konferencyjnych. Nie przedstawiono uzasadnienia dla takiego postępowania. Może to powodować np. błąd raportowania.”</i></p> <p><b><u>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</u></b>  Doniesienie konferencyjne są źródłem informacji o niższej wiarygodności, zatem ich wykorzystywanie na etapie oceny technologii medycznych ma uzasadnienie szczególne dla oceny nowych leków, w przypadku których ze względu na stosunkowo czasochłonny cykl publikacyjny, najnowsze i najbardziej aktualne dane bywają dostępne wyłącznie w postaci abstraktów.</p>
<p>Str. 26, Tabela 13 Strona 37 Strona 43</p>	<p><b><u>Zapis w AWA:</u></b>  <i>„W ramach metaanalizy badań OPERA I i II wydzielono m.in. subpopulacje: pacjentów z bardzo aktywną chorobą pomimo leczenia oraz pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia, które są bardziej zbliżone do populacji wnioskowanej przedmiotowego wniosku refundacyjnego niż populacja ogólna badań”.</i></p> <p><b><u>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</u></b>  W ramach analizy w podgrupach badań OPERA I i II wydzielono trzy subpopulacje pacjentów, spośród których zaprezentowano dwie, jako bardziej odpowiadającej populacji docelowej. Analiza kliniczna zawiera więc nie tylko wyniki dla szerokiej populacji, ale również dla populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej.</p> <p>Uzyskane wyniki z badań OPERA I i II wskazały na wysoką skuteczność OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC odnośnie do redukcji nasilenia objawów choroby oraz poprawy stopnia sprawności pacjentów. Wysoką skuteczność OKR obserwowano także w subpopulacjach odpowiadających populacji docelowej.</p> <p>Podkreślić należy, że przeprowadzona analiza w podgrupach powinna być analizowana i interpretowana w oparciu o wyniki dla poszczególnych podgrup oraz o p dla interakcji pomiędzy podgrupami. Istotność statystyczna wyniku dla danej podgrupy nie ma znaczenia dla wnioskowania, a <u>kluczowa kwestia to spójność efektu pomiędzy podgrupami tzn. jeśli wartości parametru statystycznego dla poszczególnych podgrup są zbliżone, a wartość p dla interakcji jest większa od 0,05, to oznacza że efekt terapeutyczny (różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną) nie zależy od analizowanego czynnika, czyli wyniki uzyskane w analizie łącznej (ITT) badań OPERA odnoszą się do każdej podgrupy.</u></p>
<p>Str. 36</p>	<p><b><u>Zapis w AWA:</u></b>  <i>„Brak danych dotyczących długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Ocrevus dla populacji docelowej. Dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań RCT dla pacjentów z RRMS są dostępne dla 96 tyg. okresu obserwacji.”</i></p>

**Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:**

Należy wskazać, że dostępne są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocrelizumabu dla 5 letniego horyzontu czasowego. Opublikowane zostały dane dla pacjentów, którzy po zakończeniu 2-letniego (96-tygodniowego) okresu podwójnego zaślepienia (*double-blind period*, DBP) w badaniu OPERA I i II, zostali zakwalifikowani do fazy przedłużenia (*open-label extension*, OLE), w ramach której wszyscy przyjmowali OKR.

Podczas kwietniowej konferencji AAN (*American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; April 21–27, 2018; Los Angeles, CA, USA*) przedstawiono wyniki dla 4-letniego okresu obserwacji (w tym 2-letniej fazy DBP i 2-letniej fazy OLE) pacjentów uczestniczących w badaniu OPERA. Odsetek pacjentów z CDP24 leczonych OKR przez 4 lata był bardzo niski (pod koniec 4. roku terapii wynosił 14%), podobnie jak wartości rocznego wskaźnika rzutów - ARR (Tabela 1).

**Tabela 1. Roczna częstość rzutów choroby (ARR) dla leczonych OKR w badaniu OPERA<sup>7</sup>**

Okres obserwacji	OKR w DBP i OLE		IFN w DBP, OKR w OLE	
	N	ARR	N	ARR
0-44 tyg. DBP	827	0,141	829	0,276
48-96 tyg. DBP	765	0,126	713	0,203
96-144 tyg. OLE	702	0,105	623	0,098
144-192 tyg. OLE	665	0,082	594	0,082

Ponadto podczas kongresu ECTRIMS (*34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 10-12 October 2018, Berlin, Germany*) przedstawiono najnowsze wyniki dla 5-letniego okresu obserwacji (w tym 2-letniej fazy DBP i 3-letniej fazy OLE).

Zgodnie z danymi Hauser 2018<sup>8</sup> odsetek pacjentów z CDP24 leczonych OKR przez 5 lat wynosił 16%, podobnie niskie wartości zaraportowano dla punktu końcowego ARR. Również średnia liczba zmian w obrazie T1 i T2 pozostawała na niskim poziomie (Tabela 2.).

<sup>7</sup> Hauser S, Brochet B, Montalban X, Naismith R, Wolinsky J, Manfrini M, Garas M, Villoslada P, Model F, Hubeaux S, Kappos L. *Annualized Relapse Rate and Confirmed Disability Progression in Patients Receiving Continuous Ocrelizumab or Switching From Interferon  $\beta$ -1a to Ocrelizumab Therapy in the Open-Label Extension Period of the Phase III Trials of Ocrelizumab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis*. 70th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; 27.04 2018; Los Angeles (USA).

<sup>8</sup> S.L. Hauser, B. Brochet, X. Montalban, R.T. Naismith, J.S. Wolinsky, M. Manfrini, M. Garas, P. Villoslada, F. Model, S. Hubeaux, L. Kappos *Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis* ECTRIMS Online Library. Hauser S. Oct 10, 2018; 228434 [https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228434/stephen.l.hauser.long-term.reduction.of.relapse.rate.and.confirmed.disability.html?f=media=2\\*search=Ocrelizumab\\*listing=3\\*browseby=8](https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228434/stephen.l.hauser.long-term.reduction.of.relapse.rate.and.confirmed.disability.html?f=media=2*search=Ocrelizumab*listing=3*browseby=8)

Tabela 2. Analiza skuteczności dla leczonych OKR w badaniu OPERA <sup>8 9</sup>						
Okres obserwacji	OKR w DBP i OLE			IFN w DBP, OKR w OLE		
	CDP24	ARR	Zmiana w MRI*	CDP24	ARR	Zmiana w MRI*
48–96 tyg. DBP	8%	0,13	0,017/0,063	12%	0,20	0,49/2,583
96–144 tyg. OLE	10%	0,11	0,005/0,091	16%	0,10	0,007/0,371
144–192 tyg. OLE	14%	0,08	0,017/0,080	18%	0,08	0,004/0,063
192–240 tyg. OLE	16%	0,07	0,006/0,031	21%	0,07	0,004/0,038

\* średnia liczba zmian w Gd+ w obrazie T1 (średnia liczba/1 skan) / nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2 w 96 tyg. (średnia liczba/1 skan)

Opublikowana została również analiza bezpieczeństwa terapii OKR (Hauser 2018<sup>10</sup>) w oparciu o badania II i III fazy, obejmujące ekspozycję na OKR przez łącznie prawie 11 tys. pacjento-lat. Ogółem dla OKR nie wykazano dodatkowych zdarzeń niepożądanych w analizie długoterminowej, a częstość obserwowanych zdarzeń była zbliżona w stosunku do danych raportowanych w głównych badaniach klinicznych.

Str. 55  
Rozdz.  
5.3.1.

**Zapis w AWA:**  
„Wątpliwości wzbudza jednak możliwość poprawy niepełnosprawności u pacjentów nieleczonych w RRSM oraz tych z SPMS (którzy także nie otrzymują leczenia, po przejściu do tej postaci choroby)”

**Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:**  
W analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane, tj. dane z bazy *British Columbia Multiple Sclerosis* opublikowane w *Palace 2014*. Autorzy opracowania *Palace 2014* uwzględnili w obliczeniach pacjentów z RRMS i SPMS łącznie przyjmując, że postać SPMS stanowi późniejszą formę postaci RRMS i zauważając, że częstości przejść między stanami dla postaci RRMS i SPMS są zbliżone. Od momentu opublikowania badania *Palace 2014*, dane z tego badania stały się podstawowym i preferowanym m.in. przez NICE źródłem danych dotyczących naturalnej progresji MS.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym naturalną progresję choroby modelowano z zastosowaniem danych z rejestru *London Ontario*, w którym dostępne były dane oddzielnie dla RRMS i SPMS, przy czym zarówno

<sup>9</sup> D.L. Arnold, L. Kappos, S.L. Hauser, X. Montalban, A. Traboulsee, J.S. Wolinsky, M. Manfrini, V. Levesque, P. Villoslada, S. Belachew, F. Model, S. Hubeaux, A. Bar-Or. Long-Term Reduction in Brain MRI Disease Activity and Atrophy After 5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ECTRIMS Online Library. Arnold D. Oct 10, 2018; 228432

[https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228432/douglas.l.arnold.long-term.reduction.in.brain.mri.disease.activity.and.atrophy.html?f=media=2\\*search=Ocrelizumab\\*listing=3\\*browseby=8](https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228432/douglas.l.arnold.long-term.reduction.in.brain.mri.disease.activity.and.atrophy.html?f=media=2*search=Ocrelizumab*listing=3*browseby=8)

<sup>10</sup> S.L. Hauser, L. Kappos, X. Montalban, R. Hughes, H. Koendgen, J. McNamara, A. Pradhan, D. Wormser, J.S. Wolinsky. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. ECTRIMS Online Library. Hauser S. Oct 12, 2018; 229069

[https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/229069/stephen.l.hauser.safety.of.ocreilizumab.in.multiple.sclerosis.updated.analysis.html?f=media=2\\*search=Ocrelizumab\\*listing=3\\*browseby=8](https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/229069/stephen.l.hauser.safety.of.ocreilizumab.in.multiple.sclerosis.updated.analysis.html?f=media=2*search=Ocrelizumab*listing=3*browseby=8)

	<p>dla RRMS jak i SPMS nie uwzględniały one możliwości progresji choroby. <b>Przyjęcie alternatywnych danych pozostało praktycznie bez wpływu na wynik ICUR.</b></p> <p>Model ekonomiczny umożliwi również uwzględnienie macierzy z badania <i>Palace 2014</i> przeskalowanych tak, aby wykluczyć możliwość poprawy EDSS dla postaci SPMS. Należy podkreślić, że <b>przytoczone w AWA wyniki analizy konwergencji odnoszą się do porównania wyników przedmiotowej analizy z wynikami analizy Yang 2017 po dostosowaniu dyskontowania, horyzontu czasowego i przerywania terapii przy EDSS&gt;7.</b></p>
<p>Str. 52, rozd. 5.2.2.</p>	<p><b>Zapis w AWA:</b>  <i>„W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości OKR nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. fingolimodem).”</i></p> <p><b>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</b>  W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano 9 badań randomizowanych (RCT), tworzących sieć połączeń, która pozwoliła na pośrednie porównanie OKR względem fingolimodu (FIN) odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności przez 12 tyg. (CDP12) i utrwalonej progresji niesprawności przez 24 tyg. (CDP24). Przeprowadzone w oparciu o zidentyfikowane badania RCT porównanie pośrednie wykazało <b>istotną statystycznie wyższość terapii OKR nad terapią FIN w zakresie CDP12 (HR = 0,51 [0,31; 0,86]) oraz CDP24 (HR = 0,38 [0,18; 0,84]).</b> Ponadto parametr SUCRA, określający prawdopodobieństwo, że dana terapia jest najskuteczniejszą opcją spośród ocenianych interwencji wynosił 0,98–0,99 dla OKR, podczas gdy dla FIN był znacznie niższy (0,41 i 0,30).</p>
<p>Str. 56 Rozdz. 5.3.1.</p>	<p><b>Zapis w AWA:</b>  <i>„Model wnioskodawcy nie pozwalał na prześledzenie wszystkich obliczeń przedstawionych w analizie ze względu na brak odwołań do pierwotnych danych źródłowych, np. rocznego odsetka nawrotów, kosztów niepełnosprawności (stanów zdrowia), kosztów rzutu.”</i></p> <p><b>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</b>  W analizę ekonomiczną znajduje się informacją, że dane dotyczące kosztów niepełnosprawności i kosztów rzutu pochodzą z publikacji <i>Selmaj 2017</i>, przy czym zostały one odczytane z opublikowanego wykresu zależności kosztów od poszczególnych EDSS. Uwzględnione wartości nie zostały zaprezentowane wprost w publikacji. W konsekwencji brak jest możliwości zaprezentowania precyzyjnego odwołania do pierwotnych danych źródłowych w tym zakresie.</p>



<p>Str. 57 rozd. 5.3.2.,</p>	<p><b><u>Zapis w AWA:</u></b>  <i>„Dane dot. początkowej struktury EDSS przyjęto zgodnie z danymi zaimplementowanymi w modelu na podstawie niepublikowanych wyników badania OPERA I i OPERA II). Pomimo prośby Agencji o przedstawienie danych niepublikowanych, wnioskodawca ich nie dostarczył, w związku z czym nie było możliwości ich weryfikacji.”</i></p> <p><b><u>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</u></b>  Należy podkreślić, że dane odnośnie początkowej struktury EDSS nie zostały zaprezentowane w publikacji badania OPERA, <b>jednak dostępne są m.in. w analizie NICE (Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. Single technology appraisal)<sup>11</sup> dla okrelizumabu</b>, zgodnie z referencją uzupełnioną na etapie odpowiedzi na prośbę Agencji. Dane zostały zaprezentowane na str. 138 w tabeli 26 cytowanego dokumentu.</p>
<p>Str. 58 rozd.5.3.3</p>	<p><b><u>Zapis w AWA:</u></b>  <i>„W AE wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej. (..)Nie przedstawiono jednak raportu z jej przeprowadzenia, w związku z czym trudno ocenić poprawność przedstawionych informacji”</i></p> <p><b><u>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</u></b>  W ramach walidacji zewnętrznej porównano roczną częstość rzutów dla terapii fingolimodem raportowaną w badaniach obserwacyjnych z odpowiednimi wartościami z modelu ekonomicznego.</p> <p>W modelu ekonomicznym odpowiednie wartości ARR dla fingolimodu zaprezentowane są na arkuszu „Inputs – treatment effect” po wcześniejszym wybraniu na arkuszu „Main Screen” z listy dostępnej w komórce O29 wartości: „Fingolimod”.</p>

<sup>11</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/documents/committee-papers>

<p>Str. 6.3.1 rozdz. 6.3.1; str. 67, rozdz. 6.4</p>	<p><b>Zapis w AWA:</b>  <i>„Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, które wykonano na podstawie kompilacji danych z różnych źródeł (dane NFZ, dane ankietowe, prognozy zużycia leków)”</i>  <i>„Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartego głównie na opiniach ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę w 2016 r.”</i></p> <p><b>Uwagi do cytowanych powyżej zapisów AWA:</b>  Oszacowanie populacji na potrzeby przedmiotowej analizy przeprowadzono w oparciu o <b>najbardziej wiarygodne i dostępne w momencie składania wniosku refundacyjnego dane</b>, w tym dane historyczne dotyczące liczby leczonych pacjentów z RRMS, wielkości sprzedaży poszczególnych leków oraz opinie 6 ekspertów klinicznych. Należy podkreślić, że w celu aktualizacji danych, badanie ankietowe zostało powtórzone w 2017 roku m.in. w związku z objęciem refundacją preparatów Lemtrada i Aubagio.</p> <p>Z uwagi na dużą dynamikę zmian w zakresie dostępu do terapii w RRMS właśnie uwzględnienie zarówno danych historycznych (NFZ) jak i opinii ekspertów wydaje się najbardziej właściwe i niwelujące niepewność typową dla większości oszacowań liczebności populacji przeprowadzanych w ramach analiz wpływu na budżet.</p>
---	---

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

## 2. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>12</sup>

### 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.

<sup>12</sup> 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.)

**c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

