

2018 -12- 28

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł.

liczba zał.

AC 404

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.36.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (ocrelizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej 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.

- 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:

Wiktor Janicki

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 Ocrevus (ocrelizumabum) w ramach programu „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym 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 2018 r., poz. 1510 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 2018 r., poz. 1510 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 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 wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/ly odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI



Signed by /
Podpisano przez:

Wiktor Jerzy Janicki.....

Date / Data: 2018-
12-28 14:09

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-
12-28 14:11

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
s. 29, Rozdz. 4.1.3.2	<p>Uwaga w AWA: „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Według proponowanego programu lekowego rozpoznanie choroby ma być na podstawie kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2017 roku, natomiast populacja włączana do badania jest diagnozowana na podstawie starszych kryteriów McDonalda z 2005 roku (rozpoczęcie badania miało miejsce przed publikacją nowszych kryteriów diagnostycznych).” <p>Odpowiedź:</p> <p>Warto podkreślić, że kryteria McDonalda opublikowane w 2017 roku <i>„zasadniczo nie zmieniają zasad rozpoznawania pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego poza rezygnacją z różnicowania zmian objawowych i bezobjawowych oraz uwzględnieniem lokalizacji ognisk uszkodzenia w korze mózgowej”</i>.⁶</p> <p>Kryteria McDonalda z 2005⁷ roku zawierały nieaktualne kryteria radiologiczne MAGNIMS. Kryteria rozpoznania PPMS zostały uaktualnione w 2010 roku i pozostały niezmienione w publikacji z 2017 roku.</p> <p>Aktualne kryteria McDonalda z 2017⁸ roku mogą przyczynić się do uproszczenia i przyspieszenia procesu rozpoznawania stwardnienia rozsianego. Populacja zdefiniowana w oparciu o nowsze kryteria jest w dużej mierze zgodną z tą, która uczestniczyła w badaniu, a ewentualne różnice nie mają wpływu na uzyskane wyniki. Jednocześnie, zastosowanie najnowszych wytycznych w programie lekowym, jest zgodnie z zaleceniami klinicystów i uzasadnione ze względów praktycznych (np. trudno oczekiwać od lekarzy stosowania w aktualnej praktyce klinicznej nieaktualnych wytycznych).</p>
s. 29, Rozdz. 4.1.4	<p>Uwaga w AWA: „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku, gdy parametr OR był nieistotny statystycznie, a parametr NNH istotny statystycznie (tabela 19. na str. 34 AKL wnioskodawcy), a ponadto brak było parametru p-value, wnioskodawca interpretował taki wynik jako istotny statystycznie.

⁶ <https://www.mp.pl/neurologia/stwardnienie-rozsiane/183095,rozpoznawanie-stwardnienia-rozsianego-aktualizacja-kryteriow-mcdonalda-w2017-roku,1>

⁷ Polman CH et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005 Dec;58(6):840-6.

⁸ Thompson AJ et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 62–73

	<p>W opinii analityków Agencji, taka interpretacja wyników jest niepoprawna (tabela 30. niniejszej analizy).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wnioskodawca wskazuje na istotność statystyczną w przypadku wartości NNT/RD „Brak CDP12-20% ↓ 9HPT”, w tabeli 11. AKL wnioskodawcy na str. 29 (tabela 23. niniejszej analizy), jednak w opinii analityka wynik jest nieistotny statystycznie, gdyż $p > 0,05$.” <p>Odpowiedź:</p> <p>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych interwencji należy przeprowadzić z wykorzystaniem parametrów względnych i bezwzględnych, przy czym traktowane są one równorzędnie. Ponadto nie ma jednoznacznych wytycznych co do zasad wnioskowania w sytuacji, gdy wyniki analizy statystycznej prowadzą do rozbieżnych wniosków w zależności od rodzaju zastosowanego testu statystycznego (np. RR jest nieistotny statystycznie, a RD – istotny statystycznie).</p> <p>W związku z powyższym w takich sytuacjach wnioskując o różnicach pomiędzy interwencjami kierowano się całokształtem dostępnych informacji w tym: szerokością przedziałów ufności i spójność pomiędzy wynikami dla poszczególnych punktów końcowych. Omawiany punkt końcowy („Brak CDP12-20% ↓ 9HPT”) nie był I-rzędowym punktem końcowym badania, a jedną ze składowych złożonego punktu końcowego (NEP), dla którego wynik był istotny statystycznie.</p> <p>Wydaje się, że w takich sytuacjach wyniki należy interpretować wychodząc od paradygmatu analizy statystycznej, która odpowiada na pytanie, czy zaobserwowana różnica jest dziełem przypadku, czy wynika z zastosowania interwencji. W omawianej sytuacji wzięto zatem pod uwagę, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Różnica dla parametru bezwzględnego jest istotna statystycznie 2) Górna granica przedziału ufności wynosi 0,99 i tylko nieznacznie przecina linię efektu zerowego (w tym przypadku 1). 3) Wyniki w zakresie pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności są istotne statystycznie. <p>Wobec powyższego zaobserwowana w tym przypadku różnica pomiędzy grupami z dużym prawdopodobieństwem, nie jest dziełem przypadku, lecz efektem działania leku, a zatem lepiej opisuje ją parametr RD/NNT i ten został wykorzystany we wnioskowaniu.</p>
<p>s. 39 Rozdz. 4.3</p>	<p>Uwaga w AWA: „Ograniczeniem analizy jest dostępność tylko jednego badania RCT oraz brak badań dla oceny efektywności rzeczywistej.”</p> <p>Odpowiedź: Badanie ORATORIO to wysokiej wiarygodności (5/5 pkt. JADAD), poprawnie zaprojektowane i prawidłowo przeprowadzone badanie</p>

	<p>podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną z randomizacją, w ramach którego wyniki mają przełomowe znaczenie, gdyż po raz pierwszy w historii potwierdzono skuteczność leku modyfikującego przebieg postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego. Wszystkie wcześniejsze próby zastosowania terapii opóźniającej rozwój tej choroby kończyły się niepowodzeniem (np. octan glatirameru, mitoksantron, interferon beta 1-a i 1b, fingolimod, rytuksymab⁹). Należy również podkreślić, że publikowane są już pierwsze dowody wykazujące i potwierdzające skuteczność działania okrelizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Brandon 2018¹⁰), w tym także u pacjentów z postacią pierwotnie postępującą. Warto też zwrócić uwagę, że badanie ORATORIO (z udziałem 732 pacjentów z PPMS) pomimo swojego eksperymentalnego charakteru stosunkowo dobrze odzwierciedla praktykę kliniczną, co zostało potwierdzone przez Butzkueven i wsp. poprzez porównanie efektów terapeutycznych pacjentów z grupy placebo badania ORATORIO z kohortą pacjentów odzwierciedlającą naturalny przebieg choroby¹¹.</p>
<p>s. 39 Rozdz. 4.3</p>	<p>Uwaga w AWA: „Do głównych ograniczeń badania ORATORIO należy zaliczyć inny zastosowany sposób podaży leku niż we wskazaniu rejestracyjnym. W badaniu pacjenci każdą kolejną dawkę otrzymywali w dwóch infuzjach po 300 mg podawanych co 2 tygodnie, natomiast zgodnie z zapisami w ChPL tylko dawka początkowa powinna być podawana w dwóch infuzjach po 300 mg w odstępie 2-tygodniowym, podczas gdy kolejne dawki 600 mg leku podawać należy co 24 tygodnie w pojedynczej infuzji, w celu ograniczenia całkowitej liczby podań wlewów i reakcji z nimi związanych.”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>W badaniu ORATORIO schemat podawania okrelizumabu różnił się od finalnie zarejestrowanego dawkowania ujętego w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Schemat dawkowania w ORATORIO był spójny z programem badań klinicznych okrelizumabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Podawanie dawki 600 mg raz na 6 miesięcy w dawkach 2 razy po 300 mg co 14 dni miało zmaksymalizować bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu, szczególnie w aspekcie ograniczania ryzyka reakcji związanych z wlewem. Jednakże badania OPERA (w populacji pacjentów z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego) wykazały, że podanie jednorazowej dawki 600, przy tej samej premedykacji, daje porównywalny optymalny profil bezpieczeństwa okrelizumabu.</p>

⁹ Raport EMA, https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ocrevus-epar-public-assessment-report_en.pdf, str. 166

¹⁰ Brandon 2018, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228771/brandon.moss.ocrelizumab.real-world.experience.html>

¹¹ Butzkueven 2018, https://www.ean.org/lisbon2018/fileadmin/_ebook_download/pdf/00_EAN%20Journal_2018_Book.pdf, EPR1087

	<p>Zatem zgodnie ze stanowiskiem EMA zaproponowany w ChPL¹² sposób dawkowania okrelizumabu, polega na zmodyfikowanej w stosunku do badania ORATORIO, częstości stosowania okrelizumabu (600 mg w 1 infuzji zamiast 300 mg w dwóch infuzjach).</p> <p>W Raporcie EMA¹³ wskazano, że podzielenie dawki 600 mg na dwie infuzje nie wpłynęło na zmniejszenie ryzyka wystąpienia IRR – reakcji związanych z wlewem: <i>„From Dose 2 onwards there appears to be no benefit with regard to IRR for PPMS patients in administering ocrelizumab using the divided dose regime.”</i> <i>„Splitting the 600 mg dose into two with a two weeks separation in the PPMS trial did not reduce the overall risk of IRRs.”</i></p> <p>Co najistotniejsze, w Raporcie EMA zwrócono uwagę, że w skutecznym działaniu okrelizumabu kluczowe znaczenie ma ekspozycja na lek, którą odzwierciedla pole pod krzywą (AUC), a nie stężenie maksymalne leku (Cmax): <i>„However, since B-cell depletion is associated with AUC and not Cmax, there should be no difference in expected treatment effect with the 600 mgx1 and the 300 mgx2 regimens”.</i></p> <p>Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ocrevus: „Ekspozycja całkowita (AUC w 24-tygodniowym przedziale dawkowania) była identyczna w przypadku dawki 2 x 300 mg stosowanej w PPMS i dawki 1 x 600 mg w badaniach dot. RRMS, co było do przewidzenia, biorąc pod uwagę fakt, że podano taką samą całkowitą dawkę.</p> <p>Pozwala to wnioskować, że w/w różnice w schemacie dawkowania okrelizumabu nie wpływają na uzyskiwane efekty terapeutyczne w zakresie skuteczności, ani w zakresie bezpieczeństwa. Jednocześnie zmniejszenie liczby wlewów potencjalnie może zmniejszyć liczbę reakcji związanych z wlewem. Taki schemat dawkowania jest korzystny dla pacjentów również pod względem ilości hospitalizacji.</p>
--	---

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹⁴

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer*	Uwagi
--------	-------

¹² ChPL Ocrevus https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf

¹³ Raport EMA, https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ocrevus-epar-public-assessment-report_en.pdf

¹⁴ 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.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* 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

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