



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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.18.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

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. Przeskok 2, 00-032 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:

URSULA KASPRONICZ

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 *do skreślenia 8/6/2019*
- Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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:

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
⁵ niepotrzebne skreślić

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 działalność 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.

Pracownik firmy Novartis Poland Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25.07.18r. Urszula Kaspranek

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

25.07.19r. Urszula Kosponiak

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6. (Strona 42 Tabela 10)	<p><u>Fragment:</u> Wybór komparatorów zasadny. Mimo deklaracji co do szerokiego wyboru komparatorów przedstawiono analizy jedynie względem interferonu beta-1a. Należy zdecydowanie podkreślić, że porównanie fingolimodu jedynie z interferonem beta-1a jest niewystarczające dla rzetelnej oceny złożonego wniosku refundacyjnego.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> W analizach interferon beta-1a nie był wskazany jako jedyny komparator. Już na poziomie analizy problemu decyzyjnego jako komparatory określono: interferon beta, pegylowany interferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid. Znalazło to odzwierciedlenie w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego literatury wykonanego w ramach analizy klinicznej (rozdział 3.4.2). W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji względem jednego spośród wybranych komparatorów (spełniając tym samym warunek określony w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań). Uznano zatem za wystarczające przedstawienie wyników z tego badania (porównującego FIN względem INF beta), w szczególności biorąc pod uwagę, iż wszelkiego rodzaju porównania pośrednie oraz czy zestawienia wyników badań dla pozostałych komparatorów w tak zdefiniowanej populacji docelowej będą stanowiły źródła dowodów o znacząco niższej jakości oraz ograniczonej wiarygodności (nieporównywalnej do porównania bezpośredniego).</p> <p>Warto dodać, iż zgodnie z uwagami Agencji przedstawionymi w Analizach Weryfikacyjnych dla leków Ocrevus® oraz Lemtrada® (wnioskowanych w populacji RRMS), porównanie metodą MTC stanowi źródło danych o bardzo niskiej jakości „wyniki porównań pośrednich należy traktować tak jak wyniki badań obserwacyjnych i są one zagrożone takimi samymi ryzykami jak badania obserwacyjne”. We wnioskach ww. leków porównanie pośrednie zostało wykonane z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem. Ponadto we wniosku refundacyjnym dla leku Mavenclad®, również wykonano analizę MCT, ponieważ niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego. Natomiast analitycy Agencji wskazali, przedstawione w analizie dane nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie, ponieważ dane są niepełne oraz zróżnicowane.</p> <p>Ponadto, w Analizie Weryfikacyjnej dla leku Ocrevus® (Zlecenie 157/2018 w BIP Agencji), wskazano, że „Zgodnie z wytycznymi HTA Agencji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna (...) W analizach wnioskodawcy NAT i FNG zostały uwzględnione jako komparator jedynie w AWB, natomiast w AKL i AE uwzględniono jako komparator jedynie FNG. Uwzględnione komparatory są zgodne z rozporządzeniem w sprawie minimalnych, które wymaga porównania z jedną technologią medyczną”.</p>
Rozdział 4.1.3.2 (Strona 47)	<p><u>Fragment:</u> Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak badań bezpośrednio porównujących FIN z pegylowanym interferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru i teryflunomidem). <p>Wnioskodawca nie zdecydował się na przeprowadzenie porównań pośrednich dla komparatorów dla których nie odnaleziono badań bezpośrednich (pegylowany interferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid). Założono, że wszystkie możliwe technologie lekowe dostępne w aktualnym programie lekowym B.29 charakteryzują się tą samą skutecznością, jednak nie przedstawiono badań potwierdzających to założenie.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Uwaga, iż założono, że wszystkie możliwe technologie lekowe charakteryzują się tą samą skutecznością, dotyczy zdania stanowiącego część dyskusji i podsumowania wniosków w streszczeniu do analizy a nie kryteriów włączenia czy innych rozdziałów opisujących przyjęte założenia. W analizie wnioskodawcy w ramach dyskusji zwrócono uwagę, że porównanie względem interferonu beta jest wystarczające do spełnienia warunków określonych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań, „należy jednak wziąć pod uwagę, iż wszystkie leki z grupy DMT cechują się porównywalną skutecznością, która została wielokrotnie udowodniona w badaniach klinicznych, co zostało szczegółowo przeanalizowane m.in. w przeglądzie CADTH 2013 lub Hadjigeorgiou 2013. Toteż wykazane zależności prawdopodobnie można rozszerzyć na pozostałe komparatory, tj. peginterferon beta, fumaran</p>

	<p><i>dimetylu, octan glatirameru oraz teryflunomid</i>". Kluczowym jest zwrócenie uwagi, iż w analizie wnioskodawcy użyto stwierdzenia, iż leki z grupy DMT cechują się <u>porównywalną skutecznością</u> oraz, iż <u>prawdopodobnie wykazane zależności</u> można rozszerzyć na pozostałe komparatory. W związku z powyższym nieuzasadnionym wydaje się twierdzenie stanowiące treść uwagi AOTMiT.</p>
<p>Rozdział 12 (Strona 80)</p>	<p><u>Fragment:</u> AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Założono, że wszystkie możliwe technologie lekowe dostępne w aktualnym programie lekowym B.29 charakteryzują się tą samą skutecznością, jednak nie przedstawiono badań potwierdzających to założenie. W ramach programu lekowego B.29 finansowanych jest obecnie siedem substancji czynnych: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octanem glatirameru, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz alemtuzumab. Jednocześnie jako komparator wskazano jedynie interferon beta-1a. Należy zauważyć, iż program lekowy B.29 nie precyzuje linii leczenia w jakiej należy stosować ww. substancje. Ponadto, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej technologii w pierwszej kolejności powinna być aktualna praktyka medyczna. W tym kontekście interferon beta-1a nie może stanowić jedyne komparatora w przedstawianych analizach. Brak porównań z innymi komparatorami uniemożliwia merytoryczną oceną zaproponowanych zmian. Wnioskodawca nie przedstawił również pozostałych analiz porównujących fingolimod z innymi komparatorami (§ 1-8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Wnioskodawca zgadza się, że przedstawione analizy nie wyczerpują wszystkich potencjalnych porównań jednakże dążenie do porównania fingolimodu ze wszystkimi zdefiniowanymi komparatorami wiązałoby się z koniecznością przedstawienia porównań o nieporównywalnie gorszej jakości niż te z randomizowanego badania bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję względem komparatora. Co więcej przedstawione porównanie pozwala na spełnienie wymogów formalnych określonych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań, dlatego też uwaga, iż brak porównań z innymi komparatorami uniemożliwia merytoryczną ocenę zaproponowanych zmian nie wydaje się być uzasadnione, mając również na względzie, iż wielokrotnie w swych analizach AOTMiT uznawał porównanie z jednym ze zdefiniowanych komparatorów jako wystarczające do dalszego procedowania wniosku. Podniesienie takiego zarzutu w procesie refundacyjnym dla leku Gilenya® przeczy zasadzie równego traktowania podmiotów, określonej w art. 8 Kodeksu Postępowania Administracyjnego. Jak wskazano wcześniej, np. w Analizie Weryfikacyjnej dla leku Ocrevus® (Zlecenie 157/2018 w BIP Agencji), wskazano, że „Uwzględnione komparatory są zgodne z rozporządzeniem w sprawie minimalnych, które <u>wymaga porównania z jedną technologią medyczną</u>”.</p>
<p>Rozdział 3.1.2.3 (strona 17)</p>	<p><u>Fragment:</u> W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy nie omówiono w sposób wyczerpujący i kompleksowy wszystkich aspektów związanych z proponowaną dogłębną zmianą organizacji leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, w szczególności znacznego przesunięcia pacjentów do leczenia lekami programu B.46. Zaproponowane zmiany są na tyle istotne dla dalszego leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, że wymagana jest pogłębiona analiza tego zagadnienia.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Produkt leczniczy Gilenya® jest refundowany i stosowany od kilku lat przez około 800 chorych w ponad 40 ośrodkach, w związku z czym jest to technologia powszechnie stosowana i dobrze znana. Poszerzenie kryteriów włączenia chorych do programu nie powinno mieć więc znaczącego wpływu na organizację świadczeń. Co więcej wartym odnotowania jest fakt, dotyczący wdrażania programu pilotażowego z zakresu leczenia szpitalnego - świadczenia kompleksowe udzielane w koordynowanej opiece nad świadczeniobiorcą ze stwardnieniem rozsianym (KOSM). W związku z tym należy przypuszczać, że to KOSM będzie wyznaczać zakres i sposób realizacji świadczeń dla chorych na SM, co będzie miało niepomiernie większy wpływ na organizację leczenia stwardnienia rozsianego niż poszerzenie kryteriów refundacyjnych dla leku Gilenya®. Program ogłoszony został <i>Zarządzeniem nr 93/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 lipca 2019 r. w sprawie programu pilotażowego z zakresu leczenia szpitalnego – świadczenia kompleksowe KOSM.</i></p>
<p>Rozdział 5.2.1 (strona 59)</p>	<p><u>Fragment:</u> Ponadto wnioskodawca nie przekazał modelu elektronicznego pozwalającego powtórzyć zaktualizowane oszacowania.</p>

	<p><u>Odpowiedź:</u> Przekazany w odpowiedzi na minimalne wymagania z dnia 14.06 model: <i>Gilenya (fingolimod)_AE_BIA_1.1_fixed_5.07</i> umożliwia wykonanie wszystkich kalkulacji zaprezentowanych w dokumentach tekstowych. W szczególności wariant, o którym wspomina AOTMiT możliwy jest do przeliczenia przy ustawieniach modelu (w komórce D31 arkusza parametry należy wybrać wariant „ceny leków z Wykazu leków refundowanych”). Wariant ten możliwy jest więc do przeliczenia w sposób prosty, z jednego z najbardziej podstawowych arkuszy modelu.</p>
Rozdział 6.3.1 (str. 70)	<p><u>Fragment:</u> Przekazany model elektroniczny działa jednak w sposób nieefektywny i niestabilny, co utrudnia weryfikację.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Przekazany w odpowiedzi na minimalne wymagania z dnia 14.06 model: <i>Gilenya (fingolimod)_AE_BIA_1.1_fixed_5.07</i> jest efektywny (wykorzystano makra oraz formuły tablicowe, których weryfikacja jest znacznie szybsza niż w przypadku formuł innych niż tablicowe) i stabilny (model generuje zawsze identyczne wyniki) oraz umożliwia wykonanie wszystkich kalkulacji zaprezentowanych w dokumentach tekstowych. Ponadto jak wskazano na str. 71 dokumentu AWA „przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych”.</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.

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.)

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.

