

Formularz zgłaszania uwag do

**analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.20.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 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 albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl_uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

Krzysztof Adamcewicz

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- ~~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~~

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.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

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.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p>Numer * (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
<p>Rozdz. 3.6, str. 30</p>	<p><i>„Należy także zwrócić uwagę, iż aktualnie w Agencji trwają prace nad wnioskiem refundacyjnym dotyczącym innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p>Zgodnie ze zleceniem nr 57/2021, aktualnie trwają prace nad wnioskiem dla leku Zeposia (ozanimod). Lek nie stanowi komparatora dla okrelizumabu ze względu na brak refundacji w Polsce. Ozanimod został zarejestrowany w UE 20 maja 2020 roku w terapii pacjentów z RRMS. Ozanimod porównano w ramach 2 badań randomizowanych z interferonem beta 1a stosowanym domięśniowo. Ponadto w ramach wniosku nr 57/2021 ozanimod porównany został (w sposób pośredni, metodą MAIC) z 2 innymi terapiami spośród 6 dostępnych w programie lekowym B.29 – fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem.</p> <p>Zgodnie z opublikowanymi w roku 2019 i 2021 przeglądami systematycznymi i porównaniami pośrednimi wskazać można, że istnieją dowody świadczące o przewadze okrelizumabu nad ozanimodem w zakresie skuteczności leczenia (Tencer 2019, Samjoo 2021). W ramach porównania sieciowego Tencer 2019 wykazano przewagę okrelizumabu nad ozanimodem w zakresie rocznego wskaźnika rzutów - ARR (ozanimod vs okrelizumab (rate ratio [95% CrI]): 1,32 [1,03; 1,68]. W przeglądzie systematycznym Samjoo 2021 oceniającej prawdopodobieństwo bycia terapią o wysokiej, umiarkowanej i słabej skuteczności wskazano, że prawdopodobieństwo bycia terapią wysoce skuteczną wynosi dla okrelizumabu 99,8%, natomiast dla ozanimodu 80,7%.</p> <p>Tencer 2019: Systematic literature review and network meta-analysis of Ozanimod compared with other treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. ECTRIMS Online Library. Tencer T. 09/12/19; 278270; P1068. https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278270/tom.tencer.systematic.literature.review.and.network.meta-analysis.of.ozanimod.html</p> <p>Samjoo 2021: Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, Stoneman D, Klotz L, Adlard N. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. J Comp Eff Res. 2021 Apr;10(6):495-507. doi: 10.2217/cer-2020-0267. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33620251.</p>
<p>Rozdz. 3.6, str. 30</p> <p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 38</p> <p>Rozdz. 11, str. 87</p>	<p><i>„Zgodnie z wytycznymi HTA Agencji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Z uwagi na to, że wnioskowane jest dołączenie okrelizumabu do programu lekowego B.29, wnioskodawca, jako komparatory, przyjął wszystkie technologie medyczne dostępne w ramach wspomnianego programu lekowego, co w opinii Analityków Agencji jest prawidłowym rozwiązaniem.”</i></p> <p><i>Podpunkty 2–6 z sekcji „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” dotyczące badań ujętych w NMA.</i></p> <p><i>„Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z większością refundowanych</i></p>

komparatorów. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii produktem leczniczym Ocrevus na podstawie wyników porównania pośredniego obarczone jest dużą niepewnością.”

Odpowiedź wnioskodawcy:

Liczba pacjentów stosujących poszczególne terapie w programie lekowym B.29 w 2020 roku wyniosła:

1. Fumaran dimetylu: 6889
2. Interferon beta 1b: 2689
3. Interferon beta 1a stosowany podskórnie oraz domięśniowo: 2436
4. Octan glatirameru: 2138
5. Teryflunomid: 1456
6. Pegylowany interferon beta 1a: 385

Aktualnie w Polsce w pierwszej linii leczenia terapią dominującą w stwardnieniu rozsiałym, stosowaną u prawie 7000 pacjentów jest leczenie z zastosowaniem fumaranu dimetylu.

W związku z powyższym w raporcie HTA przedstawiono wyniki porównań bezpośrednich z interferonem beta 1a w oparciu o 2 duże, podwójnie zaślepienie, trwające 2 lata i cechujące się wysoką wiarygodnością randomizowane badania OPERA I i II oraz m.in. porównania pośredniego z komparatorem najczęściej stosowanym, stanowiącym istniejącą praktykę – fumaranem dimetylu.

Zdecydowano o jego przeprowadzeniu będąc świadomym pewnych ograniczeń związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego metodą MTC (ang. *mixed treatment comparison*), w zgodzie z wytycznymi HTA, mając na celu analizę i ocenę skuteczności i bezpieczeństwa okrelizumabu na tle pełnego spektrum opcji dostępnych w Polsce w ramach programu lekowego B.29.

Porównanie pośrednie z najczęściej stosowanym w Polsce fumaranem dimetylu, oparte o 2 duże (>700 i >800 pacjentów) badania randomizowane wykazało znamiennej statystycznie przewagę okrelizumabu nad tą terapią odnośnie do skuteczności terapii (ARR, CDP12, brak rzutu choroby) przy porównywalnym bezpieczeństwie.

„Kryteria selekcji dopuszczają, aby badania obejmowały pacjentów z postacią wysoce aktywną rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego oraz stosowania interwencji w populacji kwalifikującej się do programu lekowego B.46.”

Odpowiedź wnioskodawcy:

Rozdz. 4.1.1., str. 31–32, Tabela 14 Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.29 obejmują pacjentów z RRMS, nie wykluczając osób z postacią wysoce aktywną tej choroby. Pacjenci z podtypem HAD (*highly active disease*) oraz RES (*rapidly evolving severe*) stwardnienia rozsianego mogą być leczeni zarówno w ramach programu B.29, jak B.46. Zatem populacje w badaniach kwalifikowanych do omawianej AKL odzwierciedlają rzeczywistą praktykę i sytuację w Polsce.

„W kryteriach włączenia zdefiniowanych przez wnioskodawcę nie odniesiono się do jakości i długości życia pacjentów”

Odpowiedź wnioskodawcy:

	<p>Kryteria włączenia badań do AKL obejmują ocenę jakości życia pacjentów: „Jakość życia oceniona za pomocą skali SF-36 i ocena funkcjonowania pacjenta wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC)” (AWA, str. 32, Tabela 14, AKL Rozdz. 2.2., str. 16).</p> <p>Wyniki tej oceny przedstawiono w AKL w Rozdz. 5.1.7 i 5.1.8. Trzeba też dodać, że zgodnie z wytycznymi EMA, w ramach badań oceniających skuteczność terapii stosowanych w stwardnieniu rozsianym powinno się oceniać punkty końcowe związane z rzutami i nawrotami choroby, progresją niesprawności, jakością życia i funkcjonowaniem pacjenta – wytyczne nie uwzględniają oceny długości życia pacjentów. W tym przypadku należy pamiętać, iż stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą. .</p> <p>Wytyczne EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 38</p>	<p><i>„Brak danych dotyczących długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Ocrevus w populacji docelowej. Dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań RCT dla pacjentów z RRMS są dostępne dla 96 tyg. okresu obserwacji;”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p>Wytyczne EMA opublikowane w 2007 roku – obowiązujące w momencie planowania i rozpoczęcia badań OPERA (2011 rok) – wskazują, że badania kliniczne nad nowymi technologiami powinny być odpowiednio duże i obejmować okres wystarczająco długi by zaobserwowane wyniki w sposób wiarygodny odzwierciedlały efekt terapii. Jednocześnie wskazują, że odsetek pacjentów bez rzutu choroby w ramach <u>2-letniego okresu obserwacji</u> może być odpowiednim pierwszorzędnym punktem końcowym. Okres obserwacji w badaniach powinien trwać nie mniej niż 2 lata, natomiast w celu oceny długoterminowych efektów terapii należy przeprowadzić otwarte badanie stanowiące przedłużenie badań z randomizacją („<i>extended open label follow-up</i>”). Badania OPERA oraz ich przedłużenie są zatem zgodne z wytycznymi.</p> <p>Znaczna większość badań włączonych do AKL obejmujących terapię aktualnie już objęte refundacją w Polsce w ramach programu B.29 trwała 2 lata (17 RCT, w tym 2 badania OPERA dla okrelizumabu).</p> <p>Badania dla terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego objętych aktualnie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce, o które oparto wnioski o refundację także trwały 2 lata, a w niektórych przypadkach okresy obserwacji były wręcz krótsze i trwały 1 rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumaran dimetylu (Tecfidera): badania DEFINE (2 lata), CONFIRM (2 lata) • Octan glatirameru (Copaxone): badania BECOME (2 lata), BEYOND (2 lata), REGARDS (2 lata), Calabrese 2012 (2 lata) • Teryflunomid (Aubagio): badania TOWER (1 rok), TENERE (1 rok), TEMSO (2 lata) • Pegylowany interferon beta 1a (Plegridy): badanie ADVANCE (1 rok). <p>Także nowo rejestrowane przez EMA terapie SM dopuszczono w UE w oparciu o wyniki badań randomizowanych o 2-letnich okresach obserwacji (ponesimod, ozanimod), co wskazuje, że akceptowalny i wystarczający jest opisywany wyżej 2-letni (96-tygodniowy) okres obserwacji.</p> <p>Trzeba też dodać, że po zakończeniu 2-letniego okresu podwójnego zaślepienia (<i>double-blind period</i>) w badaniu OPERA, pacjenci zostali zakwalifikowani do fazy przedłużenia (<i>open-label extension</i>), w ramach której wszyscy przyjmowali</p>

okrelizumab. Dostępne są zatem dane pochodzące z przedłużeń badań randomizowanych OPERA I i II, potwierdzające wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa okrelizumabu w odpowiednio 6,5-letnim i 7-letnim okresie obserwacji (AKL, Rozdz. 5.3, str. 61–67).

Zgodnie z wynikami badań okrelizumab stosowany w długoterminowej terapii zapobiega występowaniu rzutów oraz progresji niesprawności, poprawia sprawność i jakość życia chorych, a także znacząco zwiększa szansę wystąpienia stanu bez aktywności choroby (NEDA) oraz prawie całkowicie eliminuje aktywność choroby w obrazie MRI, będąc przy tym terapią bezpieczną, wymagającą w ramach długoterminowego stosowania jedynie dwóch podań w ciągu roku, co zwiększa komfort pacjenta oraz poprawia compliance pacjentów.

Wytyczne EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en.pdf

AOTMiT, AWA dla Tecfidera (2014)

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_\[fumarandimetylu\]_2014.11.20.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_[fumarandimetylu]_2014.11.20.pdf)

AOTMiT, AWA dla Copaxone (2012)

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/AWA/045_AWA_OT_4351_1_COPAXONE_STWAR_DNIENIE_ROZSIANE_2012.08.01.pdf

AOTMiT, AWA dla Aubagio (2015)

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/AWA/014_AWA_OT_4351_6_Aubagio_\[teriflunomidel\]_2014.04.03.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/AWA/014_AWA_OT_4351_6_Aubagio_[teriflunomidel]_2014.04.03.pdf)

AOTMiT, AWA dla Plegridy (2015)

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/AWA/49_AWA_OT_4351_12_Plegridy_2015.05.22.pdf

ChPL Ponvory https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Zeposia https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf

” [REDACTED]

Odpowiedź wnioskodawcy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozdz.
5.2.2,
str. 66

<p>Rozdz. 5.2.3, str. 69</p>	<p>„Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, dla perspektywy NFZ, prawdopodobieństwo opłacalności terapii OKR w porównaniu z poszczególnymi komparatorami, przy założonym progu opłacalności wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OKR vs IFNB-1a-IM: [REDACTED], (...).” <p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 5.3.2 str. 72 Rozdz. 6.3. str. 78</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej kilkakrotnie użyto błędnej nazwy wnioskowanej interwencji, tj. ozanimod zamiast okrelizumabu (lub skrót OZA zamiast OKR).</p>
<p>Rozdz. 5.3.2</p>	<p>„W AE wnioskodawca wskazał, iż w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią komparatorów (tj. IFNB-1a IM, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a i TERI), w ramach AKL przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC. Należy również zwrócić uwagę na brak długookresowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu we wnioskowanej populacji. W związku z tym, wyniki AE wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.”</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p>Jak wspomniano wyżej (odpowiedź do uwagi z rozdz. 4.1.3.2, str. 38) wytyczne EMA obowiązujące w czasie akceptacji badań OPERA I i OPERA II wskazują, że badania kliniczne nad nowymi technologiami powinny obejmować okres 2 lat – taki okres obserwacji zastosowano w badaniach dla nowo rejestrowanych przez EMA terapii SM oraz w większości badań dla komparatorów włączonych do AKL.</p> <p>Ponadto, w analizie klinicznej zaprezentowano dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w długim horyzoncie (przedłużenie badań OPERA), z których wynika, że efekt terapeutyczny OKR utrzymywał się przez 6,5 roku trwania leczenia. Ponadto dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania OKR obejmujące 7-letni okres obserwacji wskazują, że częstości występowania wszystkich AE i SAE wśród osób stosujących OKR były niższe niż te obserwowane podczas pierwszej analizy 2-letniej fazy randomizowanej.</p> <p>Ze względu na dożywotni horyzont analizy ekonomicznej konieczna była ekstrapolacja danych dot. skuteczności poza horyzont badań klinicznych, co stanowi standardowe podejście stosowane w analizach ekonomicznych, również w SM.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2</p>	<p>„W modelu ekonomicznym wnioskodawcy uwzględniono wyniki dotyczące utrwalonej progresji niesprawności utrzymującej się 12 tygodni (CDP12), pomimo dostępnych danych dla OKR dotyczących CDP24. W AE wnioskodawcy przedstawiono wyjaśnienie zastosowania takiego podejścia, jednakże w ramach analizy wrażliwości nie testowano uwzględnienia wyników dla CDP24. Zarówno w odniesieniu do OKR, jak i komparatorów, w AE wnioskodawcy założono, że skuteczność terapii jest stała w czasie. Należy zauważyć, że założenie takiej</p>

samej względnej skuteczności przez okres powyżej 24 tygodni jest głównym założeniem, a poleganie na takich stosunkowo krótkoterminowych danych klinicznych w celu oceny opłacalności dalszego stosowania przez dłuższy czas jest istotnym ograniczeniem, które może wiązać się z przeszacowaniem skuteczności terapii. Na podobne ograniczenie wskazano także w analizie ekonomicznej CADTH 2017, uwzględnionej w AE wnioskodawcy.”

Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizie wrażliwości nie testowano wyników dla CDP24, gdyż zgodnie z wyjaśnieniem przedstawionym w analizie klinicznej i ekonomicznej cechują się one niższą precyzją. Przy 96 tyg. czasie trwania RCTs, CDP12 jest bardziej wrażliwym parametrem - CDP24 często może nie być osiągnięty ze względu na stosunkowo krótki okres trwania fazy podwójnie zaślepionej badań klinicznych. Niemniej jednak wartości parametru CDP zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości uwzględniając dolny i górny kraniec przedziałów ufności dla wartości HR uzyskanych w MTC, co oznacza, że **przeanalizowano wpływ niepewności w zakresie tego parametru na wyniki analizy.**

W odniesieniu do założenia o stałej w czasie skuteczności należy mieć na uwadze, że założenie takie odnosi się zarówno do skuteczności interwencji ocenianej jak i komparatorów, zatem potencjalne przeszacowanie skuteczności terapii dotyczy wszystkich porównywanych substancji. Ponadto w praktyce klinicznej, w przypadku, gdy terapia przestaje być skuteczna, pacjent przerywa jej stosowanie, co zostało uwzględnione poprzez przyjęcie rocznego prawdopodobieństwa przerywania terapii. Ewentualne próby dodatkowego uwzględnienia malejącej skuteczności w czasie (poza przerywaniem leczenia) miałyby charakter arbitralnych założeń i obniżałyby wiarygodność analizy. Należy też mieć na uwadze, że w dotychczas ocenianych przez AOTMiT oraz NICE analizach dla MS nie wypracowano jednego podejścia w zakresie zaniku skuteczności.

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

3. 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.

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

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.

