

Warszawa, dnia 28.10.2021 r.
MZ_MAV_28.10.2021_PZ

Szanowny Pan
dr n. med. Roman Topór-Madry
Prezes

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

dotyczy: odpowiedź na pismo Prezesa AOTMiT w sprawie uwag do analiz HTA dla leku MAVENCLAD® załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej zbytu dla produktu leczniczego MAVENCLAD®:

- Mavenclad; *Cladribinum*; tabletki; 10 mg; 1 tabl.; kod GTIN: 04054839365331 – numer sprawy: R210315925
- Mavenclad; *Cladribinum*; tabletki; 10 mg; 4 tabl.; kod GTIN: 04054839365348 – numer sprawy: R210315926
- Mavenclad; *Cladribinum*; tabletki; 10 mg; 6 tabl.; kod GTIN: 04054839365355 – numer sprawy: R210315927

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo z dnia 8 października br., znak: OT.4230.15.2021.MKS.8 w sprawie uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® stosowanego w ramach programu lekowego: [REDACTED] względem minimalnych wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. z 2021 r. poz. 74), poniżej przedstawiamy odpowiedzi na uwagi do niezgodności analiz, wymienione w wyżej wskazanym piśmie.

1. Analiza kliniczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych, który spełnia kryteria zgodności kryteriów selekcji badań pierwotnych w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2. pkt 1 Rozporządzenia).
W rozdziale 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych AKL wnioskodawcy w tabeli przedstawiającej charakterystykę populacji biorącej udział w badaniach klinicznych nie uwzględniono istotnych przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego Mavenclad, do których należą: zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby), pacjenci z obniżoną odpornością oraz aktualnie otrzymujący leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne, aktywna złośliwa choroba nowotworowa, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, ciąża i karmienie piersią. Zapis punktu 5) proponowanego programu lekowego ma brzmienie: brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych, przez co należy uznać, że kryteria włączenia populacji w badaniach



Merck Sp. z o.o.

ul. Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29 697 500 zł

przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu są znacznie szersze niż wnioskowana populacja.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Przytaczana tabela ze wspomnianego rozdziału nie zawiera charakterystyki populacji biorącej udział w badaniach klinicznych włączonych do raportu. Rozdział 2.1.3 określa kryteria PICOS, przyjęte w wykonanej analizie, według których kwalifikowano do analizy dowody naukowe. Kryteria te mają na celu jedynie umożliwienie włączenia do raportu badań, których przedmiotem oceny jest wnioskowana populacja i eliminacja prób klinicznych, które oceniają nieistotne z perspektywy analizy populacje. Kryteria te nie mogą być też nadmiernie szczegółowe, by nie ograniczać potencjalnych dowodów klinicznych. Dalszą kwestią jest natomiast szczegółowa definicja kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w danym badaniu, w tym wynikających z przeciwwskazań do zastosowania danego leku – dyskusja na temat zgodności populacji rzeczywiście uwzględnianej w odnalezionych badaniach ze szczegółowo zdefiniowaną populacją wnioskowanego programu lekowego jest zwykle prowadzona w ramach tzw. „oceny wiarygodności zewnętrznej”, która została przedstawiona w rozdziale 5.1 analizy.

Dlatego stwierdzenie, że przyjęte kryteria PICOS skutkują tym, że populacje odnalezionych badań są „znacznie szersze” niż wnioskowana populacja, nie jest zasadne – kryteria te pozwalają jedynie na identyfikację badań oceniających populację zgodną w podstawowym zakresie, natomiast szczegółowe kryteria, definiowane w każdym z badań, w rzeczywistości odpowiadają za zgodność danej populacji z programem. Jak wykazano w rozdziale 5.1 jest pełna zgodność w zakresie zapisu punktu 5) proponowanego programu lekowego z kryteriami badania *CLARITY*.

Zgodnie z oczekiwaniem wyrażonym na spotkaniu, poszerzono natomiast opis kryteriów wykluczających zastosowanie kładrybiny w tabletkach, wynikających z ogólnych przeciwwskazań do takiego leczenia, w odpowiednim rozdziale w APD (w załączeniu zaktualizowana wersja).

2. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, tj. brak możliwości powtórzenia obliczeń przedstawionego porównania pośredniego kładrybina w tabletkach versus DMD (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Należy zaznaczyć, że w analizie klinicznej przedstawiono adaptację szerszej NMA przeprowadzonej przez Podmiot Odpowiedzialny na potrzeby wniosku dla NICE, której częściowe wyniki zostały następnie opublikowane w formie przeglądu systematycznego Siddiqui 2018, do której brakuje pliku elektronicznego w formie kodu umożliwiającego w odpowiednich narzędziach informatycznych powtórzenie tych obliczeń.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Jak zaznaczono w opisie metod statystycznych oraz w opisie samego porównania pośredniego, obliczenia porównania pośredniego wykonano przy użyciu programu WinBUGS, który jest darmowym



Merck Sp. z o.o.

ul. Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29 697 500 zł

i powszechnie dostępnym oprogramowaniem. Użyte modele statystyczne, to standardowe modele opisane w publikacji *Dias 2016* (i na odpowiednich stronach Uniwersytetu w Bristolu, gdzie prezentowane są metody wykonywania takich analiz porównania pośredniego), co również opisano w analizie. Dodatkowo, przedstawiono wszystkie dane wejściowe stosowane w ramach tych modeli, nawet z bezpośrednio wprowadzanymi do modelu wartościami logarytmów ocenianych efektów wraz z podaniem metody, jaka była użyta do ich obliczenia, a także przyjęte założenia. Dlatego można powtórzyć każde obliczenie przedstawione w analizie, korzystając ze standardowych metod opisanych w publikacji *Dias 2016*. Innymi słowy – nie istnieje osobny „dokument elektroniczny” umożliwiający przeprowadzenie obliczeń: analiza musi zostać powtórzona dla przedstawionych danych wejściowych w jednym z dostępnych programów do analizy porównania pośredniego metodami MCMC i wykorzystaniu wnioskowania bayesowskiego, przy założeniu standardowych modeli. Biorąc jednak pod uwagę probabilistyczny charakter analizy bayesowskiej należy mieć na uwadze, że powtórzenie analiz nie da dokładnie tych samych wyników, choć uzyskane wyniki z dokładnością do setnych miejsc dziesiętnych powinny być zgodne. Podobnie, zazwyczaj nie dostarcza się osobnego „dokumentu elektronicznego” dla wykonanych obliczeń parametrów względnych w raporcie lub wyników klasycznych metaanaliz.

Niemniej, odpowiadając na prośbę AOTMiT, w załączniku zebrano pliki, które mogą ułatwić powtórzenie obliczeń porównania pośredniego: pliki z opisem poszczególnych modeli wykorzystanych w obliczeniach, oraz pliki zawierające dane wejściowe dla każdego z modeli (Załącznik nr 6). Należy jednak zaznaczyć, że są to jedynie kody źródłowe i pliki wejściowe dla danych, a obliczenia muszą zostać wykonane samodzielnie w programie WinBUGS, a następnie uzyskane surowe wyniki w dalszej kolejności wymagają przetworzenia do postaci, która została ostatecznie zaprezentowana w analizie klinicznej: wyboru prezentowanych porównań, odlogarytmowania wyniku w przypadku efektów analizowanych na skali logarytmicznej, oraz przedstawienia przedziałów wiarygodności (2,5% oraz 97,5% percentyl uzyskanej w wyniku modelowania próbki).

Dias 2016 Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU technical support document 2: generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. Wrzesień 2016. Dostępne online pod adresem:
<http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/mpes/mtc/>.
Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2017 r.

3. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 i 2 pkt 7 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4; ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 oraz ust. 6, wyniki analizy ekonomicznej jak i analizy wpływu na budżet powinny być przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 oraz § 6. ust. 4. Rozporządzenia).



Merck Sp. z o.o.

ul. Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29 697 500 zł



Odpowiedź Wnioskodawcy



- Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy wnioskodawca przedstawił ranking CUR, a następnie oszacował cenę, przy której całkowite koszty w ramieniu kładrybiny oszacowane w modelu ekonomicznym nie są wyższe niż koszty oszacowane w ramieniu komparatora z najniższym CUR, tj. octanem glatirameru. Tym samym zrównano koszty przy założeniu różnic w skuteczności terapii, co nie odpowiada zapisom § 5. ust. 6. pkt 1-3 Rozporządzenia, tj. zrównaniu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i kosztów technologii opcjonalnej.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zgodnie z zapisami § 5. ust. 6. pkt 1-3 Rozporządzenia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, konieczne jest oszacowanie **urzędowej ceny zbytu** wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o **najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych** uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, **do kosztów ich uzyskania**. Innymi słowy, wyznaczenie współczynnika koszty/efekt służy jedynie do wskazania technologii opcjonalnej, względem której zrównuje się koszt technologii wnioskowanej, aby wyznaczyć jej „progową” cenę zbytu netto. W rozdziale 5.4.5 analizy ekonomicznej Wnioskodawcy, w Tabeli 86. przedstawiono oszacowania wspomnianego współczynnika dla wszystkich technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie, przy czym najkorzystniejszą wartość odnotowano w przypadku octanu glatirameru (w przypadku każdej z 3 uwzględnionych perspektyw kosztowych). W tym samym rozdziale zaprezentowano następnie prawidłowe wyznaczenie ceny produktu Mavenclad, przy której koszt terapii z jego udziałem był nie wyższy, niż koszt terapii octanem glatirameru. Zatem wydaje się, że uwaga Agencji w tym przypadku nie jest zasadna – choć ostatecznie w treści analizy podano ceny zbytu netto, to jednak zostały one wyznaczone prawidłowo, zgodnie z metodologią wynikającą z § 5. ust. 6. pkt 1-3 Rozporządzenia.



Merck Sp. z o.o.

ul. Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29 697 500 zł

Perspektywa	Komparator o najkorzystaniejszym współczynniku CUR	Progowa UCZ, przy której koszty zrównują się [zł]		
		MAVENCLA D®, 1 tab.	MAVENCLA D®, 4 tab.	MAVENCLA D®, 6 tab.
Płatnika publicznego	Octan glatirameru	████████	████████	████████
Płatnika publicznego i pacjenta	Octan glatirameru	████████	████████	████████
Spółeczna	Octan glatirameru	████████	████████	████████

Aby sprawdzić, czy przedstawione ceny rzeczywiście powodują zrównanie kosztów terapii kladrybiną w tabletkach z wymodelowanym kosztem terapii octanem glatirameru, przykładowo dla perspektywy płatnika publicznego, należy wartość ██████████/1 tabletkę powiększyć o marżę hurtową ██████████) i następnie podstawić w modelu ekonomicznym (Załącznik nr 1 do tego pisma) w komórce U9 w zakładce „Costs - Unit cost”. W komórce P22 w zakładce „Results – Summary” wartość kosztu inkrementalnego względem octanu glatirameru wyniesie 0 zł. ██████████

Ponieważ po zakończeniu prac nad aktualizacją analiz zgodnie z wymaganiami minimalnymi nastąpiła zmiana wysokości progu opłacalności w związku z publikacją Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019, który wyniósł 55 586 zł, poniżej przedstawiono zaktualizowane ceny progowe względem progu opłacalności 166 758 tys. zł/QALY. ██████████

Wyniki analizy progowej dla kladrybiny w tabletkach w porównaniu z poszczególnymi komparatorami, kolejno z perspektywy płatnika (PPP/PPP+P) i perspektywy społecznej, przedstawia poniższa tabela.



Tabela 1. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.

Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Progowa cena zbytu netto MAVENCLAD® [zł]		
	1 tabletki a 10 mg	4 tabletki a 10 mg	6 tabletek a 10 mg
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
Octan glatirameru	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
Interferon beta-1b	██████	██████	██████
Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
Teryflunomid	██████	██████	██████
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)			
Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
Octan glatirameru	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
Interferon beta-1b	██████	██████	██████
Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
Teryflunomid	██████	██████	██████
Perspektywa społeczna			
Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
Octan glatirameru	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
Interferon beta-1b	██████	██████	██████
Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████



Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Progowa cena zbytu netto MAVENCLAD® [zł]		
	1 tabletki a 10 mg	4 tabletki a 10 mg	6 tabletek a 10 mg
Teryflunomid	██████████	██████████	██████████

5. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych musi zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1. pkt 1 lit. b Rozporządzenia). Oszacowanie nie uwzględnia rozpowszechnienia nowotworów złośliwych, zakażeń wirusami HIV, HBV, HCV, TBC w populacji docelowej, które może się przekładać na zmniejszenie liczebności populacji z uwagi na obecność przeciwskażeń do leczenia produktem leczniczym Mavenclad.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wskazany przez Agencję brak uwzględnienia w oszacowaniu populacji szczegółowych kryteriów obejmujących współwystępowanie nowotworów złośliwych lub zakażeń wirusami HIV, HBV, HCV, TBC u pacjentów z RRMS nie stanowi ograniczenia analizy. Z jednej strony brak uwzględnienia tych kryteriów może prowadzić do raczej niewielkiego zawyżenia liczby pacjentów, którzy mimo tego, że spełniają wszystkie kryteria włączenia ██████████

██████████ mogą mieć wymienione przeciwskażenia do zastosowania kladrybiny w tabletkach. W tej sytuacji sposób wyznaczenia populacji docelowej dla produktu Mavenclad może mieć charakter konserwatywny. Z drugiej jednak strony, liczby chorych rzeczywiście otrzymujących tę terapię w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego zostały oszacowane na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych, którzy brali pod uwagę wspomniana wcześniej populację docelową ██████████ i jednocześnie wskazywali jaki odsetek tych chorych faktycznie otrzyma kladrybinę w tabletkach. Oznacza to, że w swoim oszacowaniu musieli uwzględnić także całe spektrum kryteriów pozwalających na zastosowanie tej terapii w analizowanej grupie pacjentów. Zatem, jeżeli nawet oszacowanie liczebności wyjściowej populacji docelowej jest nieco zawyżone, to już liczby rzeczywiście leczonych produktem Mavenclad kwestię tę korygują i nie powinna ona mieć znaczenia dla wnioskowania z analizy wpływu na budżet.

6. Zgodnie ze złożonym wnioskiem wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy i wymogu, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (§ 6. ust. 6 Rozporządzenia).

Odpowiedź Wnioskodawcy

Produkt Mavenclad znajduje się obecnie w odrębnej grupie limitowej „1200.0, Kladrybina” (MZ 20/08/2021), zgodnie z praktyką Ministerstwa Zdrowia wg której każda oryginalna substancja czynna posiada własną grupę limitową. Ponieważ wnioskowane wskazanie dotyczy produktu już



Merck Sp. z o.o.

ul. Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29 697 500 zł

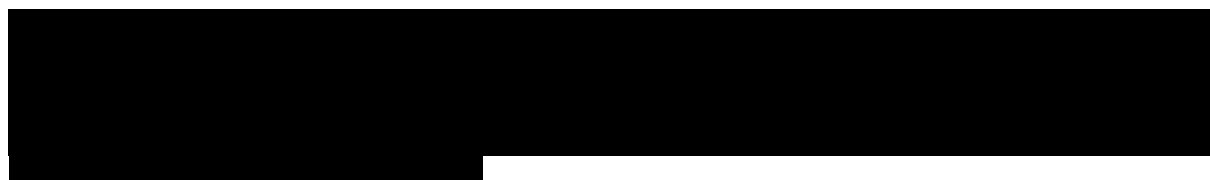
umieszczonego na liście refundacyjnej i [REDAKTOWANE], żadne zmiany dotyczące grupy limitowej nie będą konieczne. Gdyby jednak ponownie rozważyć kwalifikację produktu Mavenclad do grupy limitowej, to na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) nie kwalifikuje się on do żadnej z innych istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 20/08/2021), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku), natomiast spełnia powyższe kryteria w odniesieniu do grupy 1200.0.

7. Zarówno analiza wpływu na budżet jak i analiza racjonalizacyjna musi zawierać dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 6. ust. 1 pkt 10 oraz § 7. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia). W przekazanym dokumencie elektronicznym znajdują się nieprawidłowe odwołania oraz błędy w zastosowanych formułach (komunikaty #N/D oraz #ARG!, m.in. w arkuszach 'BIA', 'Scenariusz aktualny', 'AR MZ 9 2021 katalog A') – konieczna jest ponowna weryfikacja poprawności modelu.

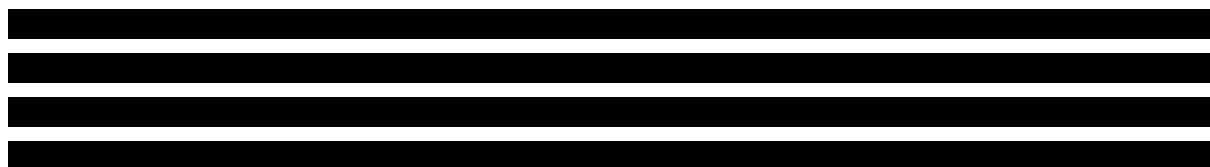
Odpowiedź Wnioskodawcy

Odnalezione przez analityków Agencji nieprawidłowe wartości nie były wykorzystywane w finalnych obliczeniach i dlatego ich obecność w modelu nie ma wpływu na przedstawione wyniki analiz. W zaktualizowanej wersji modelu analizy wpływu na budżet (również o nowe ceny), stanowiącego Załącznik nr 2 do niniejszego pisma, powyższe błędy zostały skorygowane.

Dodatkowe uwagi Agencji:



Odpowiedź Wnioskodawcy



Merck Sp. z o.o.

ul. Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29 697 500 zł

[Redacted content]

**AWA
Aubagio
2015**

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

**Rammohan
2012**

Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1:49-54

Przeprowadzony przegląd systematyczny badań wymagałby aktualizacji, z uwagi na ukazanie się finalnej publikacji z badań CLARITY, która oficjalnie została indeksowana od 9 sierpnia: Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Dangond F, Keller B, Jack D, Vermersch P. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *Adv Ther.* 2021 Sep;38(9):4975-4985. doi: 10.1007/s12325-021-01865-w. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34370275; PMCID: PMC8408069.



Merck Sp. z o.o.

ul. Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29 697 500 zł

Odpowiedź Wnioskodawcy

Opublikowana finalna publikacja z badania *CLARITY* (*Giovannoni 2021*) zawierała wyniki, które zostały już uwzględnione w raporcie na podstawie danych prezentowanych w doniesieniach konferencyjnych *Giovannoni 2020a* i *Giovannoni 2020b*. W związku z tym analizy nie wymagają aktualizacji.

Giovannoni 2020a Giovannoni G, Comi G, Rammohan K et al. EPR3084. Long-term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets in the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *European Journal of Neurology* 2020;27(Suppl1):468

Giovannoni 2020b Giovannoni G, Comi G, Rammohan K et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets (1942). *Neurology* 2020;94(Suppl15)



Merck Sp. z o.o.

ul. Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29 697 500 zł

Odpowiedź Wnioskodawcy

Jak zaznaczono w Rozdziale 5.1.10.2., ceny jednostkowe komparatorów obliczono na podstawie przetargów na dostawy leków z ostatnich 12 miesięcy (07.2020-06.2021), pochodzących z bazy cen leków MEDI.price dostępnej w serwisie GET MEDI. W tym miejscu wspomniano jedynie, że rzeczywiste ceny tych leków mogą być inne ze względu na ewentualne instrumenty dzielenia ryzyka, które mają charakter niejawnny. Nigdzie jednak w analizie nie szacowano cen komparatorów z RSS, ani też nie wykorzystywano cen innych niż wspomniane ceny przetargowe. Zastosowany opis „wariant z RSS” dotyczy uwzględnienia RSS dla kładrybiny w tabletkach, nie dla komparatorów, dla których poza analizą wrażliwości, posiłkowano się cenami przetargowymi.

Z poważaniem,

Patrycja Zięba
Kierownik ds. Refundacji i Relacji Zewnętrznych
Merck Sp. z o.o.

Lista załączników:

- Załącznik nr 1** – model: Mavenclad_CUA_2021_v_1.1.xlms
- Załącznik nr 2** – model: Mavenclad_BIA_AR_2021_v_1.1.xlms
- Załącznik nr 3** – Mavenclad_AE_2021_v_1.1.docx
- Załącznik nr 4** – Mavenclad_BIA_2021_v_1.1.docx
- Załącznik nr 5** – Mavenclad_AR_2021_v_1.1.docx
- Załącznik nr 6** – Modele i dane NMA.zip
- Załącznik nr 7** - Mavenclad_AKL_2021_v_1.1.docx
- Załącznik nr 8** - Mavenclad_APD_2021_v_1.1.docx
- Załącznik nr 9** – zażółcone wersje analiz: APD, AKL, AE, BIA, AR + zażółcona wersja niniejszego pisma (docx)
- Załącznik nr 10** – zaczerpione wersje analiz: APD, AKL, AE, BIA, AR+ zaczerpiona wersja niniejszego pisma (pdf)



Merck Sp. z o.o.

ul. Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29 697 500 zł