

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

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.39.2021
<b>Tytuł:</b>	Mavenclad (kladrybina) 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 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:**

Patrycja Zięba

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Mavenclad (kladrybina) ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

<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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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 DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- 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 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 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

---

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> 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.*

Pracownik firmy Merck Sp. z o.o.

.....  
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**

.....



str. 47	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Badania dotyczące kladrybiny w tabletkach oraz porównanie pośrednie z komparatorami zostało przedstawione i omówione w AWA nr OT.4331.17.2018 Mavenclad. Wówczas przedmiotem oceny było wskazanie w brzmieniu leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Obecnie oceniane wskazanie sugeruje rozszerzenie dostępności kladrybiny dla pacjentów we wcześniejszym stadium choroby, obecnie leczonych w ramach programu B.29”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>  W ramach poprzedniej oceny weryfikowanej w AWA nr OT.4331.17.2018 Mavenclad wnioskowano o program B.46, niemniej szczegółowe zapisy wnioskowanego programu lekowego były [REDAKTOWANE] zgodne z ChPL. [REDAKTOWANE]</p> <p>Należy podkreślić, że w <b>przypadku poprzedniej rekomendacji uznano wyższość kladrybiny vs wszystkie leki 1 linii w ARR w populacji HDA</b>. Natomiast w obecnej AWA analitycy Agencji skupili się jedynie na populacji ITT, jednocześnie pomijając wyniki w populacji HDA, która <i>de facto</i> stanowi przedmiot wniosku. [REDAKTOWANE]</p>
str. 67 i str. 94	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Zastosowanie kladrybiny w tabletkach u pacjentów z RRSM wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia nawrotu, rozumianego jako rzut SM w ciągu roku w porównaniu ze wszystkimi finansowanymi technologiami, za wyjątkiem fumaranu dimetylu, z którym jest porównywalny. Kladrybina przyczynia się również do istotnego zwiększenia szansy na brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej po okresie dwóch lat, wobec dostępnych dla porównań opcji terapeutycznych. Nie wykazano jednak różnic w efekcie ochronnym przed postępem niepełnosprawności rozumianym przez potwierdzoną progresję choroby utrzymującą się przez 3 okresy miesięcy po 24 miesiącach od zastosowania oraz rozpowszechnieniu działań niepożądanych ogółem zgłaszanych przez pacjentów.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>  Analitycy Agencji swoje wnioskowanie o braku różnic vs fumaran dimetylu oparli na wynikach przeglądu <i>Siddiqui 2018</i>, prezentując wybiórczo wyniki w populacji ITT, gdzie wynik oceny ARR w porównaniu z fumaranem dimetylu wskazywał liczbowo na korzyść kladrybiny w tabletkach, choć nie był istotny statystycznie (ale zbliżał się do granicy istotności). Pominęto natomiast wyniki zaktualizowanego porównania pośredniego (uzupełnionego o 4 dodatkowe badania opublikowane po wykonaniu przeglądu <i>Siddiqui 2018</i>, w tym porównujące fumaran dimetylu z placebo) przedstawione w AKL. [REDAKTOWANE]. Co więcej, należy zauważyć, że <b>w populacji HDA</b> (populacji docelowej, pominiętej przez AOTMiT w AWA) wynik oceny rocznego wskaźnika rzutów (ARR) porównania kladrybiny w tabletkach z fumaranem dimetylu <b>był liczbowo lepszy niż w populacji ITT i również istotny statystycznie</b>, co świadczy o wyższej skuteczności kladrybiny w podgrupie HDA.</p> <p>Ponadto, opisano także w AKL (co również zostało zupełnie pominięte przez AOTMiT) publikację <i>Signori 2020</i>, retrospektywne badanie z grupą kontrolną, w którym połączono dane pochodzące z badania <i>CLARITY</i> z danymi obserwacyjnymi, zebranymi w ramach włoskiej bazy i-MuST (pacjenci zdiagnozowani w latach 2010-2018 w 24 ośrodkach, którzy rozpoczęli leczenie modyfikujące przebieg choroby). Potwierdziła ona</p>

	<p>wnioskowanie zaktualizowanego porównania pośredniego. Wykazano w nim w przypadku ARR istotną różnicę na korzyść kladrybiny w tabletkach w porównaniu do fumaranu dimetylu zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych HDA (populacja docelowa), a wyniki były jednoznacznie istotne statystycznie (odpowiednio <math>p = 0,024</math> oraz <math>p = 0,006</math>).</p> <p>Dodatkowo, analitycy Agencji w podsumowaniu oceny skuteczności pominęli <b>długoterminowe wyniki stosowania kladrybiny w tabletkach</b>, co jest niezwykle istotne, gdyż lek MAVENCLAD podaje się tylko przez maksymalnie 20 dni w ciągu 2 lat terapii, a efekt leczenia utrzymuje się przez co najmniej 4 lata, bez podawania kolejnych dawek leku w roku 3. i 4. W długoterminowym, 4-letnim okresie obserwacji pacjentów z badań CLARITY oraz CLARITY EXTENSION, wykazano dalszy, istotny statystycznie i kliniczny, utrzymujący się korzystny efekt kliniczny stosowania kladrybiny w tabletkach w postaci zmniejszenia ryzyka progresji niepełnosprawności (zarówno 3, jak i 6 miesięcznej) oraz ryzyko rzutu choroby. Wyniki badania wskazują, że dwuletnia terapia kladrybiną w tabletkach nie tylko skutecznie zmniejsza aktywność choroby w okresie leczenia, ale też zapewnia ochronę przed wzrostem aktywności w kolejnych dwóch latach po zaprzestaniu podawania leku. Ponadto najnowsze wyniki badania CLASSIC-MS wskazują, że <b>efekt terapii lekiem MAVENCLAD może utrzymywać się jeszcze dłużej – ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia przez 8 do 14 lat</b> (Giovannoni 2020). Dzięki takiemu dawkowaniu leku pacjenci nie muszą przyjmować preparatu codziennie, co sprzyja poprawie jakości życia i zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich.</p>
<p>Rozdział 6.1.2, str. 80/102</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b> „Szczególną uwagę zwraca szybko rosnący trend przejmowania znacznych udziałów przez fumaran dimetylu oraz teryflunomid na rzecz pozostałych opcji terapeutycznych. Należy przyznać, że wnioskodawca nie dysponował danymi pozwalającymi na analizę individual patients data, jednak zgodnie ze sztuką HTA w procesie refundacyjnym należy dołożyć wszelkich starań w celu zdobycia pełnych i wiarygodnych informacji dotyczących aktualnego stanu rzeczy, umożliwiającego przeprowadzenie właściwych prognoz.”</p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b> Wnioskodawca jest świadomy, iż w celu przygotowania wysokiej jakości analiz HTA „należy dołożyć wszelkich starań w celu zdobycia pełnych i wiarygodnych informacji dotyczących aktualnego stanu rzeczy”. Pismem z dn. 10 maja 2021, wykonawca analizy (Aestimo s.c.) wystąpił do Narodowego Funduszu Zdrowia o udostępnienie informacji publicznej dotyczącej refundacji leków w programach leczenia stwardnienia rozsianego. W piśmie z 12 maja 2021 r. (znak sprawy: DGL.0123.7.2021; 2021.138747.RAEL) otrzymano odpowiedź odmowną, wskazującą co następuje: „<i>Udzielenie odpowiedzi we wskazanym zakresie wymaga pracy analitycznej i wiąże się z potrzebą sporządzenia odpowiednich zestawień i przetworzenia posiadanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia danych. Zgodnie z art. 3 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r. poz. 1429, z późn. zm.), uprawnienie do uzyskania informacji przetworzonej związane jest z wykazaniem istotnego interesu publicznego: „Prawo do informacji publicznej obejmuje uprawnienia do uzyskania informacji publicznej, w tym uzyskania informacji przetworzonej w takim zakresie, w jakim jest to szczególnie istotne dla interesu publicznego”. Biorąc pod uwagę powyższe proszę o wskazanie szczególnego interesu publicznego, dającego podstawę do udostępnienia ww. informacji publicznej w sposób wskazany w piśmie</i>”.</p> <p>W kolejnym piśmie z dnia 24 maja 2021 r., wykonawca analizy ponownie wniósł o udostępnienie informacji publicznej, przedstawiając stosowne argumenty, jednak ponownie otrzymano odmowną odpowiedź ze strony Funduszu (znak pisma: DGL.0123.7.2021 2021.161125.RAEL).</p> <p>Na tej podstawie należy uznać, że dołożono wszelkich możliwych starań w celu zdobycia bardziej szczegółowych danych dotyczących przeływu pacjentów w programach leczenia stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Rozdział 6.3, tab.</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b> „Liczebność określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród specjalistów w dziedzinie neurologii. Istotnym jest fakt, że</p>



<p>48, str. 83/102</p>	<p>[REDAKTURA]. Uwagę zwraca również znaczna niejednorodność uzyskanych wyników oraz brak podjęcia działań mających na celu pozyskanie rzeczywistych danych z ośrodków, od pacjentów lub konsultacji z NFZ”</p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b> W przeprowadzonym badaniu ankietowym odnoszono się do kryteriów kwalifikacji (NOWA POPULACJA (1), NOWA POPULACJA (2b), NOWA POPULACJA (2b)) zgodnych z wnioskowanym programem lekowym, [REDAKTURA]</p> <p>[REDAKTURA]. Stwierdzenie Agencji, że przeprowadzone badanie jest nieprawidłowe, należy zatem uznać za niezasadne. Do uwag dotyczących niejednorodności wyników oraz działań podjętych w celu pozyskania rzeczywistych danych od NFZ, odniesiono się we wcześniejszych punktach, wskazując m.in. na 2-krotną próbę uzyskania stosownych danych bezpośrednio z NFZ.</p>
<p>Str. 29</p>	<p><b>Odniesienie się do zdania AOTMiT:</b> „Zaobserwowano, że mimo coraz większej populacji leczonych pacjentów liczba pacjentów, u których odnotowuje się dyskontynuację zmniejsza się, co jednoznacznie wskazuje na długoterminową skuteczność leczenia stosowanymi schematami terapeutycznymi w ramach programu B.29.”</p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b> Zgodnie z naszym rozumieniem Tabela 15 grupuje pacjentów wg roku włączenia do terapii i w kolumnie 1 wyróżnia tych, którzy z danej grupy spełnili warunek dyskontynuacji aktualnie (w szczególności pacjenci włączeni do leczenia w 2020 roku musieli spełnić warunek dyskontynuacji w 2020 roku) Oznacza to, że aby móc wnioskować o zmianie skuteczności leczenia w czasie należałoby w każdym wierszu uwzględnić równy okres po włączeniu (np. 3 lata po włączeniu leczenia). Bez uwzględnienia takiego warunku porównanie liczby pacjentów dyskontynuujących w kolejnych latach odnosi się do różnego czasu trwania leczenia w poszczególnych grupach. Dlatego, na podstawie zaprezentowanych w tabeli nr 15 danych trudno jest postawić jednoznacznie wniosek o zmniejszającej się liczbie dyskontynuacji wynikającej z nieskuteczności leczenia i tym samym długoterminowej skuteczności schematów terapeutycznych stosowanych obecnie w ramach programu B.29. Jak wskazano na stronie 31 AWA - „wykazano, że wśród osób, u których odnotowano dyskontynuację leczenia w ramach programu B.29, tylko 29,58% pacjentów zostało zakwalifikowanych do leczenia w ramach programu B.46.”, co wskazuje, że istnieją również inne niż nieskuteczność przyczyny dyskontynuacji leczenia w programie B.29, do których może należeć np. ciąża pacjentki. Raport „Stwardnienie rozsiane a ciąża” opublikowany przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia w ramach projektu Zintegrowana Platforma Analityczna wskazuje, że w latach 2011-2019 wśród pacjentów w programach lekowych w leczeniu stwardnienia rozsianego zidentyfikowano 1782 porody pacjentek z SM i ponad 85% dyskontynuacji leczenia w trakcie pierwszego trymestru ciąży. Ponadto, analizując dane publikowane na stronie Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe dotyczące liczby pacjentów leczonych w programach B.29 i B.46 na przestrzeni lat 2017-2020, widać stały odsetek pacjentów w programie B.46 vs B.29 przy wzroście liczby pacjentów w obydwóch programach, co wskazuje raczej na stały poziom nieskuteczności leczenia mierzonej kryteriami wyłączenia z programu B.29 i włączenia do programu B.46. (załączona Tabela 1)</p> <p>[REDAKTURA]</p> <p>[REDAKTURA] Zgodnie z zaprezentowanymi w Tabeli 8. AWA danymi, każdego roku leczenie jest zamieniane w ramach programu B.29 u ponad 1100 pacjentów (załączona tabela 2). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia SM, w przypadku stwierdzenia aktywności choroby podczas terapii lekami 1. linii terapia powinna zostać zmieniona na leki o wysokiej skuteczności, do których należy kładrybina w tabletkach. Złagodzenie kryteriów zmiany leczenia na leki o wysokiej skuteczności i tym</p>



samym szybsze ich włączenie w przypadku nieskuteczności 1. linii jest zgodne z aktualną strategią leczenia i celami terapeutycznymi.

Tabela 1: Liczba pacjentów w programach B.29 i B.46

	2017	2018	2019	2020*
B.29	11195	12795	14263	15109
B.46	1107	1263	1445	1883
% B.46	9%	9%	9%	11%

\* od 11.2019 lek Ocrevus jest refundowany w ramach Programu B.46 również w populacji pacjentów z PPMS

Tabela 2: Zamiana leków w ramach programu B.29

	2017	2018	2019	2020*	2020**
	1417	1317	1124	883	1325

\* dane dla miesięcy I-VIII

\*\*proporcjonalna estymacja dla 12 miesięcy

Rozdział  
5.2.2,  
str.  
76/102  
Rozdział  
5.3.4,  
str.  
78/102  
Rozdział  
11, str.  
95/102  
Rozdział  
12, str.  
97/102

**Komentarz AOTMiT:**

„Wnioskodawca przedstawił oszacowania wynikające z art. 13 ustawy o refundacji, jednak były one niezgodne z wymaganiami minimalnymi. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie, zakładając brak różnic w skuteczności terapii”

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko dotyczące zasadności oszacowań cen progowych w oparciu o model ekonomiczny (tj. z zachowaniem wyników klinicznych z CUA), gdyż obliczenia własne Agencji wiążą się z istotnymi ograniczeniami:

- Niezgodność horyzontu czasowego przyjętego w analizie progowej (arbitralnie ustalonego na 4 lata) z dożywotnim – podejście to wpływa niekorzystnie na oszacowanie ceny progowej wnioskowanej technologii, gdyż większość pacjentów nie wymaga podania kolejnego DMD po upływie 4 lat (dowody z przedłużonej fazy badania CLARITY), podczas gdy octan glatirameru może być stosowany ciągle bez ograniczenia długości terapii. Do powyższej kwestii odniesiono się w komentarzu analityka Agencji („Należy zaznaczyć, że oszacowane ceny będą rosły wraz z wydłużaniem horyzontu czasowego, ponieważ koszt komparatora będzie się zwiększał przy niezmiennym koszcie kładrybiny; Rozdział 5.2.2, str. 76”), jednak nie przedstawiono stosownych oszacowań w wariantach z dłuższym horyzontem.
- Nieuwzględnienie innych (poza kosztem DMD) kategorii kosztowych – podobnie, podejście to wpływa niekorzystnie na oszacowanie ceny progowej wnioskowanej technologii, gdyż pomija potencjalne oszczędności wynikające z opóźnienia progresji EDSS
- Zdaniem Agencji, zrównanie kosztów przy założeniu różnic w skuteczności terapii nie odpowiada zapisom § 5. ust. 6. pkt 1-3 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych. Należy jednak zauważyć, że w Rozporządzeniu nie wskazano jednoznacznie metodyki oszacowania kosztów leczenia. Co więcej, jednym z elementów wyznaczenia ceny progowej jest oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych i kosztów ich uzyskania dla każdej z technologii opcjonalnych, tj. dopuszcza się możliwość występowania różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy komparatorami (w przeciwnym razie wprowadzenie wskaźnika CUR do

	<p>Rozporządzenia nie byłoby zasadne, gdyż mógłby być zastąpiony kosztem leczenia). Założenie braku różnic w skuteczności ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych wydaje się zatem nielogiczne, skoro każda z technologii opcjonalnych może mieć inny efekt zdrowotny.</p>
<p>Rozdział 5.3.1, str. 77/102 Rozdział 11, str. 95/102</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Analitycy Agencji jedynie częściowo podzielają stanowisko wnioskodawcy. Uwzględnienie kolejnych linii leczenia rzeczywiście wymagałoby rozbudowy już skomplikowanego modelu ekonomicznego, jednak aktualny model wnioskodawcy znacząco odbiega od praktyki klinicznej, co podważa zasadność wykorzystania otrzymanych wyników do oceny użyteczności kosztowej kładrybiny”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>          Jak zauważyli Analitycy Agencji, przyjęta konstrukcja modelu ekonomicznego stanowi istotne uproszczenie w zestawieniu z praktyką kliniczną w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym. Jest to jednak podyktowane przede wszystkim brakiem dostępności szczegółowych danych klinicznych, szczególnie w zakresie skuteczności zastosowania dostępnych terapii po wcześniejszej terapii kładrybiną w tabletkach. Przyjmowanie dodatkowych założeń w tym zakresie nie poprawiłoby wiarygodności modelu, a raczej zwiększyło poziom jego skomplikowania ze skutkiem odwrotnym.</p> <p>Warto podkreślić, że pomimo ograniczeń modelu wskazanych w AE, dotyczących braku modelowania kolejnych linii leczenia, model o analogicznej strukturze został zaakceptowany przez Agencję podczas oceny pierwotnego wniosku refundacyjnego dla produktu Mavenclad (Nr: OT.4331.17.2018), a następnie Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania leku Mavenclad ze środków publicznych, z którą zgodził się Minister Zdrowia, wydając pozytywną decyzję refundacyjną, wpisując Mavenclad na listę leków refundowanych od 1 listopada 2019 r.</p>
<p>Rozdział 6.3.1, str. 85/102</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„Wnioskodawca nie uzasadnił również powodu, dla którego nie uwzględnił cen kładrybiny z przetargów prowadzonych w ramach rozliczenia substancji czynnych w programie lekowym B.46, w ramach badania Agencji wykazano, że w 2019 r. średnia cena za 1 mg kładrybiny wyniosła 820,71 ± 15,26 zł, w 2020 r. cena zmniejszyła się do poziomu 797,07 ± 14,27 zł”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>          Ceny produktu Mavenclad w analizie przyjęto w oparciu o wnioskowane warunki objęcia refundacją w ramach wnioskowanego programu [REDAKTOWANE] natomiast wartości przedstawiane przez Agencję dotyczą rzeczywistych cen kładrybiny w dotychczas realizowanym programie [REDAKTOWANE]          [REDAKTOWANE] jednak zgodnie z praktyką stosowaną w HTA oraz brakiem danych pozwalających na oszacowanie realnie rozliczanych cen ([REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] co jest podejściem konserwatywnym (potencjalnie zawyżającym koszt wnioskowanej technologii).</p>
<p>Rozdział 6.3.1, str. 85/102</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„w sposób niezgodny z danymi z praktyki klinicznej wskazano trend udziałów w rynku leków w programie B.29, wyniki badania przeprowadzonego przez Agencję wskazują na utrzymujący się stabilny trend wzrostowy udziałów DF oraz T w leczonej populacji, w związku z czym oszacowanie zmian udziałów po wprowadzeniu kładrybiny do refundacji wydaje się nie mieć dobrze uzasadnionych podstaw, mimo to analitycy Agencji zestawili prognozy wnioskodawcy z krzywą wzrostu udziałów reprezentowaną przez DF, technologię lekową o zbliżonej skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p>

	<p>W metaanalizie sieciowej przeprowadzonej w AKL wykazano istotną różnicę w skuteczności kładrybiny w tabletkach i fumaranu dimetylu, w związku z tym niezasadne jest stwierdzenie o zbliżonej skuteczności obu terapii.</p> <p>Udziały leków z programu B.29 w scenariuszu istniejącym przyjęto zgodnie ze stanem obserwowanym w 2020 roku, co stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości, jednak sugerowana przez Agencję ekstrapolacja trendu udziałów, zakładająca w szczególności dalszy wzrost sprzedaży DF i T jest również obciążona niepewnością gdyż nie bierze pod uwagę ewentualnych zmian na rynku w najbliższych latach (np. objęcie refundacją nowych cząsteczek, wprowadzenie odpowiedników generycznych, dalsza obniżka ceny octanu glatirameru).</p> <p>Ponadto, roczne koszty leków z programu B.29 są zbliżone (za wyjątkiem istotnie tańszego octanu glatirameru), w związku z czym założenia dotyczące struktury rynku B.29 nie powinny mieć istotnego wpływu na wydatki inkrementalne związane z zastępowaniem tych terapii przez Mavenclad.</p>
str. 53	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„zgodnie z kryteriami wyłączenia do badania CLARITY nie kwalifikowano pacjentów, którzy zgodnie z oceną badacza wykazują niestabilne zaburzenia psychiczne lub uniemożliwiają bezpieczne uczestnictwo w badaniu, w protokole nie sprecyzowano jednak jak rozumiano wspomniane wyżej zaburzenia oraz w jakim okresie czasu były one oceniane. Zapisy proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego nie zakładają podobnego kryterium, przez co należy uznać, że wnioskowane wskazanie jest szersze niż dostępne dowody naukowe”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>  W badaniach klinicznych są stosowane konkretne kryteria, które mają na celu zapewnienie prawidłowego przebiegu badania i zapewnienie bezpieczeństwa uczestnikom (dlatego wyklucza się pacjentów, którzy mogliby zaburzać przebieg badania, nie stosować się do zaleceń albo ich udział byłby niebezpieczny dla nich samych, lub którzy nie byłiby w stanie spełniać wymogów protokołu, jak np. raportowanie zdarzeń niepożądanych itd.).  Jest to klasyczne podejście wymagane i stosowane w KAŻDYM eksperymencie badaniu klinicznym, zwłaszcza w przypadku długookresowej obserwacji, gdy badacz ocenia możliwość współpracy i kooperacji z pacjentem. Nie zmienia to jednak w żaden sposób populacji docelowej. Chorzy z niestabilnymi zaburzeniami psychicznymi wciąż mogą wziąć udział w programie, pomimo że nie mogli brać udziału w badaniu, ale wykluczenie takich chorych z badania nie miało wpływu na ocenę skuteczności kładrybiny w leczeniu RRMS, więc wprowadzenie takich ograniczeń w badaniu w żadnym stopniu nie zawęży ocenianej populacji pod względem rozpatrywanego schorzenia.</p>
str. 53	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„zapisy programu lekowego nie precyzują również, jakie choroby współistniejące mogą powodować dyskwalifikację pacjenta z leczenia kładrybiną, w badaniu określono, że może to być m.in. cukrzyca insulinozależna, choroba z Lyme, klinicznie istotna choroba serca, wątroby lub nerek, AIDS lub ludzki wirus limfotropiczny komórek T typu 1. Ponadto wnioskodawca został poinformowany, że opis populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia powinien uwzględniać przeciwwskazania ujęte w ChPL produktu leczniczego Mavenclad, do których należą współwystępowanie nowotworów złośliwych lub zakażeń wirusami HIV, HBV, HCV, TBC”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>  W programie lekowym podano, że jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby), rozpoczęcie leczenia kładrybiną u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne, aktywna złośliwa choroba nowotworowa, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;60 ml/min), cięża i karmienie piersią.</p>

	<p>Opis populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia poszerzono o opis kryteriów wykluczających zastosowanie kladrybiny w tabletkach, wynikających z ogólnych przeciwwskazań do takiego leczenia, w odpowiednim rozdziale w APD. Natomiast szczegółową dyskusję na temat zgodności populacji rzeczywiście uwzględnianej w odnalezionych badaniach ze szczegółowo zdefiniowaną populacją wnioskowanego programu lekowego prowadzono w ramach tzw. „oceny wiarygodności zewnętrznej”, która została przedstawiona w rozdziale 5.1 AKL.</p>
<p>str. 53</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„niezgodność między populacją wnioskowaną a populacją w badaniach dotyczy kryterium określającego stan neurologiczny w skali EDSS. Zapisy proponowanego programu lekowego do pacjentów, zakładają włączenie pacjentów których stan neurologiczny w skali EDSS na punktację od [REDACTED]. Wyłączenie pacjentów określono jako stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS [REDACTED]. Badanie kliniczne będące podstawą rejestracji zakładało uczestnictwo pacjentów, których punktacja EDSS była ograniczona do 5,5 pkt. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz kierowanego do Agencji, wyraził stanowisko, zgodnie z którym w związku z zapisami w AWA Aubagio dopuszczalna jest ekstrapolacja wyników na węższą grupę pacjentów niż w badaniu klinicznym. Ponadto w publikacji Rammohan 2012 przedstawiono analizy w podgrupach wyróżnionych względem EDSS (&lt;3,5 vs ≥3,5) i roczna częstość rzutów choroby po zastosowaniu kladrybiny 3,5 mg/kg uległa podobnemu zmniejszeniu względem PLC odpowiednio o 56,3% oraz 57,1%.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>  Zapisy proponowanego programu lekowego nawiązują do zapisów programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, [REDACTED]  [REDACTED]  a jego kryteria zostały ustalone w oparciu o opinie ekspertów klinicznych [REDACTED]</p> <p>Ponadto należy zaznaczyć, że w przypadku produktu leczniczego Aubagio w badaniach rejestracyjnych dla tego produktu leczniczego początkowa ocena stanu zdrowia pacjentów wynosiła ≤ 5,5 (podobnie jak w badaniu CLARITY), a w Analizie Weryfikacyjnej (AWA Aubagio 2015) nie wskazano zastrzeżeń do różnicy względem programu lekowego, a wręcz skomentowano, że „teryflunomid będzie skuteczny również w tej populacji pacjentów” (AWA Aubagio 2015: „...„Należy również zauważyć, w odniesieniu do kryterium wyłączenia, pkt 3, że górna granica oceny wg skali EDSS warunkująca możliwość stosowania terapii teryflunomidem wynosi 4,5, podczas gdy w badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Aubagio, początkowa ocena stanu zdrowia pacjentów wynosiła ≤ 5,5, co może sugerować, iż teryflunomid będzie skuteczny również w tej populacji pacjentów.”...).</p> <p>Ponadto należy zaznaczyć, że w badaniu CLARITY odsetek pacjentów z punktacją EDSS ≥ 5 był niewielki, 7,9% w grupie CLA 3,5 mg/kg i 11,0% w grupie placebo. Ponadto odnotowano istotną statystycznie wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach niezależnie od wyjściowego EDSS – w publikacji Rammohan 2012 przedstawiono analizy w podgrupach wyróżnionych względem EDSS (&lt; 3,5 vs ≥ 3,5) i roczna częstość rzutów choroby po zastosowaniu kladrybiny 3,5 mg/kg uległa podobnemu zmniejszeniu względem grupy placebo w obu tych podgrupach, odpowiednio o 56,3% oraz 57,1%. Również ryzyko względne wystąpienia rzutu choroby w grupie kladrybiny względem grupy placebo było bardzo zbliżone w obu podgrupach: 0,42 (95% CI: 0,32; 0,57) w podgrupie EDSS &lt; 3,5 mg/kg oraz 0,43 (95% CI: 0,30; 0,62) w podgrupie EDSS ≥ 3,5 mg/kg.</p>
<p>Str. 52</p>	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„w żadnym z badań nie określono wpływu stosowania DMD na przeżycie całkowite pacjentów, co wiąże się z ograniczonym horyzontem czasowym badań klinicznych, jednak z uwagi na dostępne dane gromadzone przez rejestry płatników systemów opieki zdrowotnej finansujących terapie, powinny zostać podjęte działania mające na celu wykazanie takiego wpływu”</i></p>

	<p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b> W opinii EMA SM jest chorobą o przewlekłym przebiegu i zazwyczaj powolnym postępie choroby i z tych względów oraz dzięki dostępności skutecznych preparatów modyfikujących przebieg choroby, ocena przeżycia całkowitego jest utrudniona, w związku z czym w badaniach dotyczących SM przeżycie całkowite nie jest oceniane.</p>
Str. 52	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b> <i>„należy zwrócić również uwagę na intensywność stosowania schematów terapeutycznych wśród pacjentów leczonych na stwardnienie rozsiane w ramach programów B.29 oraz B.46 w warunkach Polskiej praktyki klinicznej, badanie CLARITY obejmowało zaledwie 1/3 pacjentów wcześniej leczonych lekami z grupy terapii modyfikującej przebieg SM. Ponadto należy uznać, że polskie warunki nie zabraniają kwalifikacji pacjentów z programu B.46 do B.29, a w badaniu klinicznym CLARITY uprzednie stosowanie natalizumabu lub alemtuzumabu → dostępnych w B.46, stanowiło bezwzględne kryterium wykluczenia, zapis ten nie został uwzględniony w ramach proponowanego programu lekowego, przez co należy uznać, że wnioskodawca nie dysponuje właściwymi dowodami na możliwą skuteczność kladrybiny w warunkach polskiej praktyki”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b> Należy podkreślić, że zgodnie z ChPL dla kladrybiny w tabletkach u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD należy wziąć pod uwagę mechanizm działania i czas trwania działania drugiego produktu leczniczego. Należy również wziąć pod uwagę potencjalne działanie addytywne na układ immunologiczny, jeśli takie produkty lecznicze są stosowane po leczeniu produktem MAVENCLAD. Zatem zgodnie z rejestracją leku przeprowadzoną na podstawie dostępnych danych klinicznych nie wskazano konkretnych substancji spośród DMD których uprzednie zastosowanie jest zabronione (jak postąpiono w badaniu CLARITY). Podobne kryterium nie było stosowane także w innych badaniach dla kladrybiny w tabletkach, w tym pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, których opis został pominięty przez AOTMiT w AWA.</p>
Str. 53	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b> <i>„na wyniki porównania pośredniego pewien wpływ mogą mieć różnice w wyjściowym stanie sprawności pacjentów, tj. wyjściowe wartości EDSS, które później mogą przekładać się na wyniki dotyczące postępu niepełnosprawności w badaniach dotyczących poszczególnych DMD (za wyjątkiem kladrybiny)”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b> W zestawieniu badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim wartości wyjściowe EDSS są bardzo zbliżone w analizowanych populacjach, jest więc mało prawdopodobne, aby wpływały istotnie na wyniki porównania pośredniego.</p>
Str. 53	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b> <i>„w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego dla limfopenii, jednego z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY, które w badaniu CLARITY EXTENSION uznane zostało za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b> Kladrybina w tabletkach jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny i prowadzi do deplecji dzielących się i niedzielących się limfocytów T i B. Kladrybina wywiera swój długotrwały efekt leczniczy właśnie poprzez selektywne działanie na limfocyty i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego. Zatem limfopenia jest związana z mechanizmem działania tego leku i w pewnym sensie oczekiwanym efektem. W związku z tym od początku leczenia zakłada się spadek liczby limfocytów, co jest odzwierciedlone w zapisach ChPL Mavenclad, w którym wskazano, że należy monitorować liczbę limfocytów przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie. Natomiast porównanie ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego podczas terapii kladrybiną z ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego z innymi lekami (których</p>

	<p>mechanizm działania nie wpływa na liczbę limfocytów) jest bezcelowe, gdyż zawsze zaobserwujemy wynik niekorzystny dla kładrybiny. Dlatego nie wykonano porównania pośredniego dla limfopenii, podobnie jak nie wykonano takiego porównania w przeglądzie <i>Siddiqui 2018</i>.</p> <p>Ponadto, w aktualnym jak i proponowanym programie lekowym dla kładrybiny w tabletkach ujęto właściwe zapisy dotyczące monitorowania poziomu limfocytów.</p>
str. 93	<p><b>Komentarz AOTMiT:</b>  <i>„W fazie przedłużonej odnotowano ARR na poziomie 0,15 (97,5% CI 0,09; 0,21), zbliżone do obserwacji w badaniu głównym, jednak uwagę zwraca fakt zastosowania innego przedziału ufności, nie jasne jest zastosowanie 97,5%, prawdopodobnie 95% mogłyby wskazywać na nieistotność.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>  Zaprezentowanie 97,5% przedziału ufności wskazuje na przyjęcie bardziej restrykcyjnego poziomu istotności (<math>p = 0,025</math>), niż zwykle stosowany poziom istotności <math>p = 0,05</math>. Tym samym trudniej jest wykazać istotność efektu przy bardziej restrykcyjnych założeniach. Ponadto wykazanie istotnego efektu przy bardziej restrykcyjnym poziomie istotności automatycznie gwarantuje uzyskanie istotności przy mniej restrykcyjnych kryteriach. W przedstawionym wyniku wykazano istotność przy bardziej restrykcyjnym podejściu, więc 95% przedział ufności również będzie wskazywał na istotny efekt.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</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

<sup>6</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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)


\* 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**

<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.

