

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

| | |
|--|--|
| Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT: | |
| Numer: | OT.4231.30.2022 |
| Tytuł: | Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ponvory w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” |

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 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: Maja Żak, Janssen-Cilag Sp. z o.o.

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Ponvory (ponesimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

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 2022 r., poz. 463 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 2021, poz. 1285 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 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~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:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/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

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|--|
| Rozdz. 4.1.3.2.; str. 28 | <p>„Do badania OPTIMUM byli włączani pacjenci w wieku od 18 do 55 lat, zatem w badaniu nie uwzględniono wyników analizy pacjentów dorosłych powyżej 55 r.ż. Średni wiek pacjentów biorących udział w badaniu OPTIMUM-LT wynosił 39 lat. Należy podkreślić, że do proponowanego PL B.29 do leczenia PON kwalifikowani są dorośli pacjenci powyżej 18 lat.”</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Należy zaznaczyć, że większość badań dotyczących RRMS, w tym również badania dla niedawno ocenianych leków (Ocrevus, Zeposia, Kesimpta) również obejmowały pacjentów w wieku 18–55 lat, a powyższa okoliczność nie była wskazana jako ograniczenie w analizach weryfikacyjnych dla ww. leków, zresztą zgodnie ze stanem aktualnej wiedzy medycznej w tym zakresie, gdyż populacja SM obejmuje głównie młodych dorosłych, zachorowania zazwyczaj w wieku 20-40 lat.</p> |
| Rozdz. 4.1.3.2.; str. 29 | <p>„Okres leczenia w badaniu OPTIMUM wynosił 108 tygodni (około 2 lata), jednak pacjenci [REDAKTOWANE] okresu przedłużenia badania. Zgodnie z PL B 29. leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.”</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Należy zauważyć, że aktualnie dostępne dane z badania OPTIMUM uwzględniają 3-letni okres obserwacji pacjentów stosujących ponesimod. Ponadto dostępne są już także dane obejmujące 9-letni okres leczenia ponesimodem pacjentów uczestniczących w badaniu Olsson 2014 (dane uwzględnione w publikacji Freeman 2022 opublikowanej po dacie złożenia wniosku).</p> <p>„Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie Olsson 2014 porównujące PON z placebo, jednakże trzeba mieć na uwadze, że PLC nie stanowi komparatora dla PON.”</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Badanie Olsson 2014 nie zostało włączone do analizy klinicznej, gdyż faktycznie nie spełnia kryterium dotyczącego komparatora, co zostało napisane w AKL w rozdziale „Wyniki wyszukiwania: „W toku przeszukania zidentyfikowano również badanie Olsson 2014 (9 publikacji) porównujące PON w różnych dawkach (w tym w zarejestrowanej dawce 20 mg) z placebo (PLC). Pomimo, że PLC nie stanowi komparatora dla PON, zdecydowano dodatkowo przedstawić wyniki tego badania RCT w Aneksie”.</p> <p>Wyniki ww. badania zostały przedstawione jako dane uzupełniające ze względu na długi okres obserwacji, natomiast nie były kumulowane z rezultatami pochodzącymi z głównego badania, a zatem w żaden sposób nie utrudnia to wnioskowania o efektywności klinicznej względem komparatorów. Wnioskowanie w AKL oparte jest natomiast głównie na</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>wynikach dużego badania randomizowanego OPTIMUM, w ramach którego porównywano skuteczność i bezpieczeństwo poniesimodu z teryflunomidem, który jest refundowany w ramach PL B.29 i podobnie jak poniesimod jest przyjmowany w formie doustnej. Podsumowując, przedstawienie dodatkowych danych z dłuższego okresu obserwacji nie powinno być interpretowane jako ograniczenie analizy klinicznej, ale raczej jako jej wzmocnienie.</p> <p><i>„Populacja objęta badaniem OPTIMUM nie odpowiada populacji docelowej z wniosku w zakresie skali EDDS. Do badania OPTIMUM kwalifikowano pacjentów, którzy według skali niesprawności ruchowej EDSS uzyskali 0–5,5 punktów. Do proponowanego PL B.29 kwalifikowani są pacjenci u których stan w skali EDSS wynosi 0-4,5 pkt, natomiast kryterium wyłączenia jest stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji).”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Powyższe rozbieżności pomiędzy kryteriami włączenia do badania OPTIMUM a kryteriami włączenia do PL B29 nie mają istotnego znaczenia praktycznego, gdyż zdecydowana większość pacjentów uczestniczących w badaniu OPTIMUM spełniała również kryterium kwalifikacji do PL B 29, o czym świadczą dane dot. wartości wyjściowych EDSS z badania OPTIMUM (Mediana: 2,5, Q1, Q3: 1,5 do 3,5), co oznacza że 50% miało EDSS niższy niż 2,5, a 75% niższy niż 3,5. Jednocześnie analiza w warstwach wykazała że przewaga poniesimodu była większa w grupie mniej obciążonej (EDSS < 3,5), co oznacza, że w populacji mniej obciążonej, a więc odpowiadającej kryterium włączenia do PL B29, korzyści z terapii poniesimodem mogą być nawet większe niż raportowane w badaniu OPTIMUM.</p> |
| <p>Rozdz. 5.3.2.; str. 62-63</p> | <p>Stwierdzono istotny wpływ wartości stanowiących ryzyko przejścia pomiędzy stanami EDSS na wyniki oszacowań. W szczególności należy zwrócić uwagę na nieliniowe ryzyko przejścia między stanami EDSS w typie choroby RRMS. [...]</p> <p>Dla celów określenia ryzyka zgonu u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym wykorzystano publikację Pokorski 1997, w której przedstawiono oszacowane ryzyko zgonu na podstawie danych z kanadyjskiego rejestru (za publikacją Sadvnick 1992) z okresu 1972-1985. Należy wskazać, że aktualność tych danych (w zakresie śmiertelności) oraz dopasowanie względem polskiej praktyki klinicznej budzi duże wątpliwości.</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Wykorzystane w analizie ekonomicznej dane dotyczące ryzyka progresji choroby oraz ryzyka zgonu wykorzystane do oszacowania prawdopodobieństw przechodzenia między stanami zdrowia pochodzą ze źródeł danych, które były i nadal są standardowo wykorzystywane w analizach ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. Co różni publikowane analizy ekonomiczne między sobą w tym zakresie, to wybór zestawu danych do obliczeń w wariacie podstawowym. Z tego względu, co zaznaczono również w dokumencie przygotowanej analizie ekonomicznej, przeanalizowano dane w zakresie przebiegu choroby wykorzystywane w innych analizach, które zostały w przeszłości ocenione przez AOTMiT (ale należy także podkreślić, że</p> |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>dane te są wykorzystywane również w opublikowanych analizach zagranicznych). W celu zbadania wpływu na wyniki analizy zmiany danych wejściowych w zakresie naturalnego przebiegu choroby, przeprowadzono odpowiednie obliczenia w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.</p> <p>Istotnie, dane uzyskano wiele lat temu, przy czym należy mieć na uwadze, że prezentują one naturalny przebieg choroby, a wraz z pojawieniem się skutecznych leków modyfikujących przebieg choroby, zebranie wiarygodnych i reprezentatywnych danych dla populacji ogólnej jest praktycznie niemożliwe (trudno byłoby zebrać grupę pacjentów odpowiadającą populacji docelowej, która zostanie pozostawiona bez leczenia). Jednocześnie, z uwagi na konieczność porównywania poszczególnych leków między sobą w ramach modelu konieczne jest uzyskanie punktu odniesienia (naturalny przebieg choroby bez leczenia). Wpływ terapii ponesimodem jak i innymi lekami na przebieg choroby jest następnie uwzględniony w analizie ekonomicznej poprzez zastosowanie odpowiednich parametrów dotyczących skuteczności leczenia.</p> <p>Cytowana przez Agencję publikacja Harding 2018 w której dostępne są alternatywne dane dot. ryzyka zgonu w zależności od EDSS nie przedstawia w pełni naturalnego przebiegu choroby, gdyż część pacjentów otrzymywała leczenie modyfikujące przebieg choroby. Warto jednocześnie podkreślić, że dane pochodzące z tej publikacji dotychczas nie były wykorzystywane jako podstawowe informacje w odnalezionych analizach ekonomicznych, a raportowane tam ryzyko zgonu dla wysokich EDSS jest jeszcze wyższe niż wynika to z danych dostępnych w publikacji Pokorski 1997.</p> <p>Ponadto zwracamy uwagę, że wartości przedstawione przez Agencję w drugim wierszu tabeli 60 (<i>wzrost, RRMS</i>) zostały obliczone na podstawie macierzy przejść wykorzystanej w ramach scenariusza analizy wrażliwości analizy ekonomicznej (scenariusz 4).</p> |
| <p>Rozdz. 5.3.2.; str. 63</p> | <p>Duże wątpliwości budzi przyjęcie kosztu leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie kosztu ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego typu 2 (W12). W przedstawionej analizie taki koszt naliczany jest jednokrotnie [...].</p> <p>Dodatkowo, odnaleziono publikację Ługowska 2012, w której przedstawiono średni koszt terapii ciężkich zdarzeń niepożądanych w warunkach polskich [...] ciężkich zdarzeń biegunki i nudności. Średni koszt leczenia wymienionych zdarzeń wyniósł 2 860,00 zł. Wartość ta jest istotnie wyższa niż przyjęta w ramach analizy wnioskodawcy.</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że przy przyjętych założeniach oraz z perspektywy płatnika publicznego koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla uwzględnionych interwencji wynosi nie więcej niż █████ całkowitych średnich kosztów leczenia pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym. Tym samym trudno zgodzić się z faktem, że ew. rozbieżności w tym zakresie mogą budzić wątpliwości przy interpretacji wyników analizy ekonomicznej.</p> |
| <p>Rozdz. 5.2.3.; str. 58</p> | <p>W załączonym modelu globalnym na etapie analizy stwierdzono obecność arkuszy pozwalających na przeprowadzenie jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości. [...]</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Rozdz. 5.3.3.; str. 64</p> <p>Rozdz. 5.3.4.; str. 67 i dalej</p> | <p>Odnaleziono błędy powstałe w wyniku dostosowywania modelu, co opisano w rozdziale 5.3.4. [...]</p> <p>W załączonym modelu globalnym na etapie analizy stwierdzono obecność arkuszy pozwalających na przeprowadzenie jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (arkusz 3.2 <i>OWSA Results</i> oraz <i>OWSA iteration</i>). Wersja pierwotna nie pozwalała na przeprowadzenie obliczeń z zastosowaniem dołączonego arkusza kalkulacyjnego.</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Zakres w jakim otrzymany model globalny dostosowano do warunków polskich został opisany w dokumencie analizy ekonomicznej w rozdziale 1.2. Dostosowanie modelu nie obejmowało arkuszy pozwalających na przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości, tj. arkuszy <i>OWSA Results</i> oraz <i>OWSA iteration</i>, w szczególności nie analizowano kodu VBA umożliwiającego pracę tych arkuszy. W celu wygenerowania wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości w ramach dostosowania modelu do warunków polskich umożliwiono wprowadzenie alternatywnych wartości / danych wejściowych na arkuszach modelu oznaczonych kolorem niebieskim, zaś arkusze modelu globalnego dla analiz wrażliwości, tj. <i>OWSA Results</i> oraz <i>OWSA iteration</i>, ze względu na fakt braku ich dostosowania zostały ukryte i bez wcześniejszego dostosowania i walidacji nie powinny być stosowane. Tym samym, wnioskodawca nie gwarantuje poprawności obliczeń uzyskanych za pomocą ww. arkuszy (nie są one częścią analiz HTA składanych do wniosku).</p> |
| <p>Rozdz. 10 str 89 i dalej</p> |  |

* 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.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

| 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.