

**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.4331.16.2020
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (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 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](mailto: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: ...**

Sebastian Schubert.....

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

.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

-dotyczącego: .....

<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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- 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 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.

.....  
.....  
.....

---

<sup>5</sup> 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

<p><b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>Rozdział 3.4.1 str. 17</p> <p>Rozdział 11 str. 59</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b>  <i>„Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu aktywnej wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego zalecają IFNb-1b i IFNb-1a s.c. oraz mitoksantron (PTN 2016, ECTRIMS EAN 2018) lub wskazują, że żadna z terapii nie ma udowodnionej skuteczności (ABN 2015, NICE 2014 – aktualizacja 2019). Siła rekomendacji dotycząca IFNb-1b jest słaba, podobnie jak dla IFNb-1a s.c. oraz mitoksantronu (ECTRIMS EAN 2018) lub wytyczne wskazują, że jest on nieskuteczny w leczeniu postaci wtórnie postępującej SM (NICE 2014 – aktualizacja 2019). W przypadku mitoksantronu wytyczne AAN 2018 i ABN 2015 wskazują na jego ograniczone zastosowanie ze względu na wysoką toksyczność, w tym ryzyko kardiomiopatii.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b>            Jak słusznie wskazali analitycy Agencji, aktualnie w Polsce obowiązują wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 roku (PTN 2016 r.), które w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS) zalecają zastosowanie interferonu beta-1b i interferonu beta-1a s.c. oraz mitoksantronu.</p> <p>Należy jednak zauważyć, że wytyczne PTN 2016 r. powstały, kiedy mitoksantron miał zarejestrowane wskazanie w leczeniu SPMS, tzn. przed decyzją EMA zmieniającą zakres wskazania rejestracyjnego dla mitoksantronu (ze wskazania obejmującego „<i>leczenie wtórnie postępującej (SPMS) lub rzutowo-remisyjnej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego</i>”, na aktualnie brzmiące: „<i>leczenie pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia</i>”). <b>Zatem, mitoksantron jest obecnie wskazany tylko w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej. Potwierdzenie na to znajdujemy również w opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii – prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej.</b></p> <p>Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż w przypadku aktualizacji wytycznych mitoksantron nie będzie w nich uwzględniony, natomiast istnieje wysokie prawdopodobieństwo dodania siponimodu – leku, który według opinii Konsultanta Wojewódzkiego prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej jest technologią stosowaną „<i>w pojedynczych przypadkach, leczonych głównie w badaniach klinicznych</i>”. Z początkiem tego roku (20.01.2020 r.) lek (produkt leczniczy Mayzent) otrzymał rejestrację EMA w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych.</p> <p><b>Mając na uwadze nieaktualność polskich wytycznych, zmianę zapisów wskazania dla mitoksantronu oraz opinię eksperta klinicznego, aktualnie rekomendowaną opcją terapeutyczną w Polsce w leczeniu wtórnie postępującej postaci MS jest interferon beta.</b></p> <p>Wśród wytycznych zagranicznych odnoszących się ściśle do populacji pacjentów z SPMS przebiegającej z rzutami można wymienić: AAN 2018, ABN 2015, NICE 2019 oraz ECTRIMS/EAN 2018, z czego najbardziej aktualne są wytyczne <b>NICE 2019</b>, które w zakresie leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego SPMS rekomendują jedynie zastosowanie interferonu beta-1b (<b>mitoksantron nie jest wymieniany</b>).</p>
<p>Rozdział 3.6 Tabela 10 str. 20</p> <p>Rozdział 4.1.4 str. 27 (ostatni akapit)</p> <p>Rozdział 4.3 str. 35</p> <p>Rozdział 5.3. Tabela 26, str. 42</p> <p>Rozdział 11 str. 59 (skuteczność kliniczna i praktyczna)</p>	<p><b>Komentarze w Analizie Weryfikacyjnej:</b>  <i>„Wybór głównego komparatora prawidłowy. Przy poprzedniej ocenie Agencji (raport AOTMiT-OT-4351-38/2015), wskazywano, że komparatorem może być także mitoksantron, jednakże aktualnie nie został on wskazany jako technologia alternatywna przez eksperta. Według Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii – prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej „mitoksantron nie może być uznany za alternatywną terapię, bo (...) w ChPL mitoksantron jest wskazany tylko w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej”. Nie mniej należy zwrócić uwagę, że mitoksantron pojawia się w wytycznych klinicznych (rozd. 3.4.1) i może być zrefundowany w ramach grupy JGP A36 Choroby demielinizacyjne (rozd. 3.5).”</i></p> <p><i>„Brak porównania z aktywnym komparatorem”</i></p> <p><i>„Głównym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest brak porównania z aktywnym komparatorem (...)”</i></p> <p><i>„Przy poprzedniej ocenie Agencji (raport AOTMiT-OT-4351-38/2015), wskazywano, że komparatorem może być także mitoksantron, nieuwzględniony w analizach wnioskodawcy, jednakże aktualnie nie został on wskazany jako technologia alternatywna przez eksperta (rozd. 3.4.2, 3.6). Jednak ze względu na to iż jest on rozliczany łącznie z innymi świadczeniami w ramach JGP A36 Choroby demielinizacyjne, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących mitoksantron oraz</i></p>

<p>Rozdział 6.3. Tabela 31, wiersz 6, str. 51</p> <p>Rozdział 6.3.1, akapit „Dodatkowe ograniczenia”</p>	<p><i>kosztu ponoszonego w tej grupie pacjentów, zatem nie można oszacować wpływu refundacji ocenianej interwencji na stosowanie przez pacjentów mitoksantronu. Należy też zaznaczyć, że wnioskodawca oceniając koszt rzutu choroby uwzględnił koszty ponoszone w ramach grupy A36, zatem brak uwzględnienia kosztów związanych z możliwym stosowaniem mitoksantronu nie powinno w sposób znaczący wpłynąć na wyniki analizy..</i></p> <p><i>„Jako dodatkowe ograniczenie analizy uznano pominięcie mitoksantronu jako ewentualnej technologii alternatywnej (rozdz. 3.6), co jednak nie ma znaczącego wpływu na koszty (patrz komentarz w Tabeli 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet)..</i></p> <p><b>Uwagi do komentarzy:</b></p> <p>Informacje zamieszczone w AWA dla Betaferonu jednoznacznie wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Brak jest technologii medycznych finansowanych w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego w ramach wykazu leków refundowanych”;</li> <li>• „Należy wskazać, że w ramach żadnego z programów nie finansuje się leczenia stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej.”</li> <li>• „Mitoksantron może być rozliczany w trakcie hospitalizacji pacjentów z SM w ramach grupy JGP A36 Choroby demielinizacyjne (jako leczenie SM bez wykazania leku do dodatkowej refundacji). Jednakże nie jest zarejestrowany w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego i zdaniem eksperta klinicznego nie stanowi technologii alternatywnej dla interferonu-beta-1b (rozdz. 3.4.2, 3.6).”</li> </ul> <p><b>Zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA, aktualnie w Polsce brak jest technologii medycznych finansowanych w leczeniu SPMS.</b> Podnoszony mitoksantron, jak wskazują analitycy Agencji nie jest zarejestrowany w leczeniu SPMS i zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii – prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej <b>„mitoksantron nie może być uznany za alternatywną terapię”</b>. Mitoksantron jest wprawdzie wymieniany w wytycznych klinicznych, ale należy zauważyć, iż większość zidentyfikowanych wytycznych opublikowana została w latach 2015-2018, a zatem nie przedstawia aktualnego stanu wiedzy w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego. Najbardziej aktualne wytyczne NICE 2019 nie wymieniają mitoksantronu.</p> <p>EMA w swoim raporcie oceniającym produkt leczniczy Novantrone® (mitoksantron) wskazuje na brak zasadności stosowania mitoksantronu u pacjentów z SPMS. EMA zaleciła tym samym zmianę wskazania rejestracyjnego mitoksantronu na: <i>„leczenie pacjentów z wysoce aktywną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, dla których nie jest dostępne leczenie alternatywne”</i>.</p> <p>Aktualne wskazanie rejestracyjne mitoksantronu nie obejmuje zatem pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Dodatkowo, niekorzystny profil bezpieczeństwa mitoksantronu <b>ogranicza możliwości jego stosowania w praktyce klinicznej (Tremblay 2019)</b>, co potwierdzają doniesienia naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dane postmarketingowe wskazują na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, tj. dysfunkcja skurczowa (12%), zastoinowa niewydolność serca (0,4%), białaczka (0,8%) po leczeniu mitoksantronem (<b>Boneschi 2013</b>);</li> <li>• <i>„Stosowanie mitoksantronu jest mocno ograniczone z uwagi na jego toksyczność i udowodnione możliwe poważne objawy uboczne takie jak kardiotoxycywność (zmniejszeni frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz zwiększenie ryzyka zastoinowej niewydolności serca), a także ryzyko rozwoju nowotworów układu chłonnego. W praktyce klinicznej należy stosować lek o udowodnionej skuteczności i możliwie najmniejszych objawach ubocznych. Interferon beta 1b charakteryzuje się w mojej opinii lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z mitoksantronem, stąd powinien być stosowany w pierwszej kolejności, a następnie przy ewentualnym braku efektów zastępowany mitoksantronem” (komentarz prof. dr hab. M. Losy do AWA dla Betaferonu z 2015 r.);</i></li> <li>• W świetle danych z ChPL dotyczących bezpieczeństwa <i>„można wyciągnąć wnioski, że mitoksantron nie może być in extenso stosowany w immunoterapii wtórnie postępującego SM. (...)” (komentarz dr hab. n. med. Beata Zakrzewska-Pniewska do AWA dla Betaferonu z 2015 r.)</i></li> </ul> <p>Ponadto, mitoksantron nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu.</p> <p>Należy zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. <b>Mitoksantron nie spełnia tego kryterium – nie stanowi w Polsce istniejącej praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu, a tym samym ( ) nie może być uznany za alternatywną technologię.</b> Mając na uwadze powyższe argumenty, zasadne jest wykluczenie mitoksantronu z grona komparatorów dla ocenianej interwencji.</p>
--	--



	<p><b>Podsumowując, wskazane wyniki dla pacjentów SPMS</b> [REDACTED]</p>
<p>Rozdział 4.3 str. 35</p> <p>Rozdział 11 str. 59 (skuteczność kliniczna i praktyczna)</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p>„Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile w populacji ITT wyniki w zakresie wpływu ocenianej interwencji na punkty końcowe odnoszące się do progresji niepełnosprawności są niejednoznaczne, tj. występują różnice między badaniami EU-SPMS 1998 (różnice istotne statystycznie na korzyść interferonu beta-1b dla porównania z placebo) i NA-SPMS 2004 (brak istotności statystycznej dla porównania z placebo), to w subpopulacji zbliżonej do wnioskowanej, dla punktu końcowego potwierdzona progresja niepełnosprawności, w obu badaniach zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji (...)”</p> <p><b>Uwaga do komentarza:</b></p> <p>Autorzy raportu zdecydowali się na przeprowadzenie statystycznej agregacji danych (metaanalizy) z wskazanych powyżej dwóch badań, mając na uwadze fakt, iż zgodnie z wytycznymi przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT stoi najwyżej w hierarchii dowodów naukowych. Oba badania były zbliżone w zakresie metodyki (nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań), ale zidentyfikowano heterogeniczność kliniczną. Zidentyfikowana heterogeniczność wynikająca z zaawansowania choroby mogła mieć wpływ na uzyskane wyniki dla populacji ogólnej ww. badań (<b>szczegóły przedstawiono w AKL rozdział 4.2, str. 45-46</b>).</p> <p>Należy jednak zauważyć, iż oba badania <b>zostały przeprowadzone na populacjach pacjentów z różnych obszarów geograficznych</b>: populacja europejska (EU-SPMS 1998) oraz północno-amerykańska (NA-SPMS 2004). <b>W tym zakresie dane z populacji europejskiej (EU-SPMS 1998) mają większe odniesienie do populacji polskiej, w której lek ma być finansowany, niż z próby północno-amerykańskiej.</b> W badaniu EU-SPMS 1998 wyniki wskazują na istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. <b>W związku z tym, uwzględnienie obu badań (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) jest podejściem konserwatywnym (zaniżającym efekt zdrowotny ocenianej interwencji).</b></p> <p>W przypadku uwzględnienia wyników dla populacji europejskiej, wynik jednoznacznie wskazuje na istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji.</p> <p><b>Podsumowując, korzyść wynikająca z zastosowania ocenianej interwencji w kontekście analizowanego problemu decyzyjnego będącego przedmiotem niniejszego wniosku refundacyjnego wykazuje, że leczenie interferonem beta-1b w populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami ([REDACTED]) jest terapią o lepszej skuteczności (w zakresie czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności) względem placebo.</b></p>
<p>Rozdział 5.3. Tabela 26, str. 42</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p>„Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego dla choroby przewlekłej jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Należy jednak zaznaczyć, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak jest danych dotyczących skuteczności leczenia w tak długim okresie czasu. Dane wejściowe do modelu oparto na wynikach 3-letnich badań EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004. Ekstrapolacja krótkookresowych danych dotyczących skuteczności i przyjęte założenie o stałej skuteczności klinicznej leczenia w okresie dożywotniego horyzontu czasowego (57 lat) jest obciążone dużą niepewnością. Przytoczone przez wnioskodawcę badanie Barcutean 2018, obejmuje niewielką liczbę pacjentów z SPMS tj. 17, zatem wnioskowanie o niezmienności skuteczności leku w czasie w oparciu o ww. publikację jest ograniczone. Pomimo, że leczenie INFB-1b prowadzono przez dłuższy, około 13-letni okres czasu.</li> <li>2) W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dotyczące pacjentów z SPMS (Forbes 1999, Kobelt 2000, Kobelt 2002 oraz Touchette 2003), jednak w żadnej z nich nie uwzględniono dożywotniego horyzontu czasowego.</li> <li>3) Ankietowana przez Agencję Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska prawdopodobny średni czas trwania leczenia Betaferonem w ramach proponowanego programu lekowego oceniała jako 5-7 lat.”</li> </ol> <p><b>Uwaga do komentarza:</b></p> <p>Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest stwardnienie rozsiane (<b>konsekwencje zdrowotne objawiają się w trakcie całego dalszego życia chorego</b>), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego (57 lat) przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT oraz <b>akceptowane w przypadku ocenianych analiz dla leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym</b>: odpowiednio <b>63 lata</b> w analizie ekonomicznej do zlecenia 157/2018 oraz <b>51 i 57 lat</b> w analizie 114/2017. Ponadto horyzont czasowy badań klinicznych uwzględnionych w raportach 157/2018 oraz 114/2017 <b>nie przekraczał 2 lat</b> (brak też długookresowych badań obserwacyjnych), natomiast zarówno próba EU-SPMS jak i NA-SPMS</p>

	<p>obejmowały okres 3-letni (dostępne są również wyniki fazy przedłużonej typu open-label badania EU-SPMS oceniające skuteczność kliniczną interferonu beta-1b <b>w 10-letnim okresie obserwacji</b>).</p> <p>Rzeczywiście we wskazanych analizach ekonomicznych (<i>Forbes 1999, Kobelt 2000, Kobelt 2002 oraz Touchette 2003</i>) nie uwzględniono dożywnotnego horyzontu czasowego, co było podyktowane dostępem tylko i wyłącznie do wyników badania europejskiego EU-SPMS z 1998 roku i tym samym brakiem długoterminowych obserwacji u chorych z SPMS. Niemniej aktualnie opublikowane wyniki badań obserwacyjnych <b>potwierdzają zasadność rozważania długotrwałych efektów terapeutycznych wnioskowanego leku</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W szczególności wskazana praca <i>Barcutean 2018</i> – pacjenci leczeni <i>INFB-1b</i> średnio <b>13,29 lat (<math>\pm 2,97</math> lat)</b> doświadczyli znaczącego ograniczenia rozwoju niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS.</li> <li>• W badaniu <i>Sirbu 2018</i> w 17-letnim okresie obserwacji <b>38% chorych z RR/SP-MS<sup>6</sup> nadal kontynuowało leczenie INFB-1b</b>, co w sposób istotny potwierdza prawidłowość rozważania dożywnotnego horyzontu w CUA.</li> </ul> <p>Równocześnie w modelu CUA średni czas leczenia interferonem beta-1b wynoszący <b>około 5,46 lat</b>, (mediana poniżej 5 lat) jest zbliżony ze wskazanym przez eksperta AOTMiT średnim czasem leczenia 5-7 lat (opinia prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej).</p>
<p>Rozdział 5.4, str. 56</p> <p>Rozdział 11, str. 60</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p><i>Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie 57-letniego dożywnotnego horyzontu czasowego. Brak jest danych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianego leku w tak długim okresie czasu, ekstrapolacja danych na znacznie dłuższy horyzont czasowy może wpływać na wiarygodność otrzymanych wyników.</i></p> <p><i>Ponadto, w żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących bezpośrednio pacjentów z SPMS nie uwzględniono dożywnotnego horyzontu czasowego. Należy też zaznaczyć, że wskazany przez eksperta klinicznego prawdopodobny średni czas leczenia Betaferonem w ramach zaproponowanego programu lekowego wynosi 5-7 lat.</i></p> <p><b>Uwaga do komentarza:</b></p> <p><i>W oparciu o wyniki badań obserwacyjnych <i>Barcutean 2018</i> oraz <i>Sirbu 2018</i> wydaje się, iż zastosowany dożywnotni horyzont w analizie podstawowej jest prawidłowy.</i></p> <p>Ponadto uwzględnienie dożywnotnego horyzontu jest zgodne z wytycznymi AOTMiT oraz <b>akceptowane w przypadku ocenianych analiz dla leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym</b>: odpowiednio <b>63 lata</b> w analizie ekonomicznej do zlecenia 157/2018 oraz <b>51 i 57 lat</b> w analizie 114/2017. Dodatkowo horyzont czasowy badań klinicznych uwzględnionych w raportach 157/2018 oraz 114/2017 <b>nie przekraczał 2 lat</b> (brak też długookresowych badań obserwacyjnych), natomiast zarówno próba EU-SPMS jak i NA-SPMS obejmowały okres 3-letni (dostępne są również wyniki fazy przedłużonej typu <i>open-label</i> badania EU-SPMS oceniające skuteczność kliniczną interferonu beta-1b <b>w 10-letnim okresie obserwacji</b>).</p>
<p>Rozdział 6.3. Tabela 31, wiersz 8, str. 51</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p>„<i>[redacted]</i>”</p> <p>„<i>[redacted]</i>”</p> <p>„<i>[redacted]</i>”</p> <p>„<i>[redacted]</i>”</p> <p><b>Uwaga do komentarza:</b></p> <p>„<i>[redacted]</i>”</p> <p>„<i>[redacted]</i>”</p> <p>„<i>[redacted]</i>”</p>
<p>Rozdział 6.4, str. 53, ostatni akapit</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p>„<i>Należy zaznaczyć, że oszacowania populacji zostały oparte na oszacowaniach ekspertów, zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej kryteria włączenia do wnioskowanego programu spełniałoby ok. 1-1,5 tys. pacjentów, z czego 50% (ok. 500-750 chorych z SPMS)...</i>”</p> <p>„<i>[redacted]</i>”</p>

<sup>6</sup> 17 - year adherence to interferon beta-1b treatment in patients with multiple sclerosis; ECTRIMS Online Library. sirbu c. 10/10/18; 229488; EP1651

	<p><b>Uwaga do komentarza:</b></p> <p>W analizie wpływu na budżet przeprowadzono możliwie najwiarygodniejsze oszacowanie liczebności populacji docelowej. W sytuacji, gdy brak jest badań epidemiologicznych oraz odpowiednich danych sprawozdawczych Narodowego Funduszu Zdrowia, najlepszym źródłem danych są konsultacje eksperckie, z ekspertami specjalizującymi się w analizowanej jednostce chorobowej. W związku z szacowaną niewielką liczbą chorych, opinie eksperckie mogą cechować się dużą wiarygodnością, gdyż wszyscy chorzy albo zdecydowana ich większość może być skupiona wokół niewielkiej liczby ośrodków w kraju, co pozwala poznać realną sytuację epidemiologiczną.</p> <p>Jednocześnie konsultacje eksperckie przeprowadzone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wskazały na liczebność zbliżoną do oszacowań przedstawionych w analizie wpływu na budżet. Powyższe pozwala stwierdzić, że oszacowania przeprowadzone w analizie wpływu na budżet nie są obciążone istotnym błędem, wpływającym negatywnie na wiarygodność wyników końcowych.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>7</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

\* 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

<sup>7</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.)

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.