

Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ARR względem TER, IFN oraz GA, IS różnicę w PK NEDA, który definiowano jako brak klinicznych i radiologicznych cech aktywności MS u pacjentów, oceniano po 24 miesiącach obserwacji (w porównaniu względem TER, DF, GA) oraz IS niższe ryzyko nawrotu (rzut SM) w porównaniu względem GA, IFN, TER i brak różnic IS dla tego punktu końcowego vs DF.

Zwrócono również uwagę, że w ocenie leku w 2018 r. wykazano znacznie więcej różnic IS względem komparatorów dla tego leku we wnioskowanym ówczynie wskazaniu (m.in. w odniesieniu do ARR vs GA, IFN B1a, DMF, TER, 3mCDP vs DF, 6mCDP vs DMF) w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, wnioski oparto na wynikach we wskazaniu dla populacji HDA. W aktualnie ocenianym wniosku takiego zakresu różnic IS nie wykazano, oparto się na wynikach dla we wskazaniu w populacji ITT. Powyższe także wskazuje na zasadność dążenia do obniżenia kosztów terapii (zrównania z kosztami pozostałych terapii).

Jednocześnie profil bezpieczeństwa CLA jest porównywalny z lekami stosowanymi w PL z zastrzeżeniem, że stosowanie CLA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia limfopenii.

Wnioskowanie dotyczące skuteczności oparte jest o dowód naukowy cechujący się niższą wiarygodnością, jakim jest metaanaliza sieciowa (NMA). Wiarygodność wyników przedstawionej w analizie klinicznej NMA była dodatkowo ograniczona przez łączenie w niej wyników z badań o niespójnej metodologii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie CLA w miejsce leków z programu jest z perspektywy NFZ . Oszacowany ICUR w wariancie z RSS progu opłacalności i mieści się w zakresie . W analizie ekonomicznej brak jest modelowania kolejnych linii leczenia. Pacjenci po zakończeniu leczenia kładrybiną lub jednym z komparatorów przechodzą na leczenia objawowe, co nie odpowiada praktyce klinicznej leczenia SM. To ograniczenie analizy ekonomicznej z pewnością zwiększa niepewność oszacowań.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że przy prawdopodobnym wariancie przejmowania udziałów w rynku wydatki płatnika publicznego i z uwzględnieniem RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną o w pierwszym i w drugim roku. Podstawowym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji.

Kładrybina w tabletkach rekomendowana jest jako opcja terapeutyczna: u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRMS oraz u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu wcześniejszym leczeniem (NICE 2021), lecz nie jest rekomendowana w aktywnej postaci RRMS z uwagi na niewystarczające dowody skuteczności klinicznej (Prescrire 2018). Rekomendacje refundacyjne są pozytywne, przy czym zwracają uwagę na efektywność kosztową leczenia względem placebo (NCPE 2018, NICE 2019, PBAC 2018), przewagę w skuteczności kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (CADTH 2018, NICE 2019, SMC 2018) oraz podobną wartość terapeutyczną z fingolimodem (ZIN 2018).

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Mavenclad jest aktualnie finansowany w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Rozpatrywany wniosek dotyczy rozszerzenia dostępności doustnej kładrybiny.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Mavenclad (kładrybina), tabletki, 10 mg, 1 tabl., kod GTIN: 04054839365331; proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Mavenclad (kładrybina), tabletki, 10 mg, 4 tabl., kod GTIN: 04054839365348; proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Mavenclad (kładrybina), tabletki, 10 mg, 6 tabl., kod GTIN: 04054839365355; proponowana cena zbytu netto [redacted];

w ramach programu lekowego [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, we wskazanym powyżej programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej „1200.0, kładrybina”. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii. Wyróżnia się cztery podstawowe postaci choroby: rzutowo-remisyjna (RRMS, ang. *relapsing-remitting MS*), pierwotnie postępująca (PPMS, ang. *primary progressive MS*), wtórnie postępującą (SPMS, ang. *secondary progressive MS*) oraz pierwotnie postępująca z rzutami (PRMS, ang. *progressive relapsing MS*).

Objawy MS są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów MS należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. W ocenie stanu klinicznego chorych na MS najczęściej stosuje się EDSS (Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke’go, ang. *Expanded Disability Status Scale*). Rzadziej stosowana jest MSFC (Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym, ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*).

Do diagnostyki MS stosuje się kryteria McDonald’a (rewizja 2005 oraz 2010). Rzut MS definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

MS jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Zgodnie z danymi z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego 2006-2008 współczynnik chorobowości w Polsce wynosi około 150/100 000 osób, zaś według oszacowań Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce żyje ok. 45 tys. chorych na MS.

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie (bez ubytku neurologicznego) lub częściowo (z pozostawieniem ubytku neurologicznego). Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie jest trudne do określenia, wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie MS jest aktualnie finansowane w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” oraz B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Wniosek dotyczy włączenia leczenia kladrybiną (CLA) do PL [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca jako technologie alternatywne wskazuje technologie obecnie finansowane w ramach PL [REDAKTOWANE], które potencjalnie będą zastępowane przez CLA: interferon beta 1a (INF1a), interferon beta 1b (INF1b), peginterferon beta-1a (pINF1a), octan glatirameru s(GA), fumaran dimetylu (DF), teryflunomid (TER). Wybór komparatorów jest zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Mavenclad zawiera substancję czynną kladrybiną, która jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Mechanizm działania kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest wyjaśniony.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mavenclad jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci MS o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI).

Wniosek dotyczy stosowania Mavenclad w ramach PL [REDAKTOWANE], w którym w proponowanych zapisach nie odniesiono się do postaci choroby o „dużej aktywności” (HDA, ang. *high disease activity*). Choć kryteria wystąpienia HDA nie są jasno zdefiniowane, to zasadnym byłoby przyjęcie, że wniosek dotyczy wskazania węższego niż zarejestrowane.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE]

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg m.c. (CLA) w postaci rzutowej stwardnienia rozsianego w porównaniu z refundowanymi w ramach PL [REDAKTOWANE] technologiami alternatywnymi, tj. INF1a, INF1b, pINF1a, GA, DF oraz TER.

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono randomizowane badanie z grupą kontrolną (RCT) CLARITY. Populację stanowiły pełnoletnie osoby z RRMS (N = 1 326). W ramieniu interwencji zgodnej z wnioskowaną podawano CLA (n = 433), zaś w ramieniu kontrolnym placebo (PLC, n = 437). Okres obserwacji wyniósł 96 tygodni. Oceniano czas do trwałej progresji niepełnosprawności (CDP, ang. *confirmed disability progression*), a także surogatowe punkty końcowe,

m.in. roczny wskaźnik nawrotów (ARR, ang. *annualized relapse rate*) czy zmiany obserwowane w badaniach obrazowych. Dodatkowo zaprezentowano wyniki fazy wydłużonej badania CLARITY EXTENSION, w której 98 pacjentów po ramieniu CLA (tj. otrzymujących kładrybinę w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg m.c.) fazy podstawowej badania otrzymywało przez następne 2 lata placebo.

W analizie klinicznej przedstawiono także wyniki metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*), w której wykonano porównania pośrednie CLA z technologiami alternatywnymi. Do analizy włączano RCT z DMD zatwierdzonych przez USA lub europejskie agencje regulacyjne. Populację stanowili pełnoletni pacjenci z RRMS (co najmniej 80% populacji w RCT). Ocenianymi punktami końcowymi były m.in. wystąpienie trwałego postępu niepełnosprawności (CDP), roczny wskaźnik nawrotów/rzutów (ARR) i brak dowodów na aktywność choroby (NEDA).

Skuteczność

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących CLA względem żadnej z technologii alternatywnych, tj. INF1a, INF1b, pINF1a, GA, DF ani TER.

Porównanie bezpośrednie CLA vs PLC – RCT CLARITY

Po 96 tygodniach obserwacji pacjentów wolnych od wystąpienia 3-miesięcznego trwałego postępu niepełnosprawności (3mCDP) w ramieniu CLA pozostało około 85%, zaś w ramieniu PLC około 75%.

Czas do wystąpienia 3mCDP dla 10 percentyla populacji danego ramienia nie przekroczył 13,6 miesiąca w CLA oraz 10,8 miesiąca w PLC. Iloraz hazardów wyniósł HR 0,44 (95%CI 0,34; 0,58), a wynik był istotny statystycznie.

Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby dla 15 percentyla populacji danego ramienia nie przekroczył 13,4 miesiąca w CLA oraz 4,6 miesiąca w PLC. Iloraz hazardów wyniósł HR 0,67 (95%CI: 0,48; 0,93), a wynik był istotny statystycznie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił roczny wskaźnik nawrotów (ARR). W ramieniu CLA odnotowano 109 rzutów, zaś w ramieniu PLC 256 rzutów. ARR w ramieniu CLA wyniósł 0,14 rzutu/rok/osobę (95%CI: 0,12; 0,17), zaś w ramieniu PLC 0,33 rzutu/rok/osobę (95%CI: 0,29; 0,38). Różnica była istotna statystycznie.

Ocenie poddano także wyniki uzyskiwane w badaniach obrazowych. Dla porównania CLA vs PLC odnotowano: niższą średnią liczbę zmian w obrazach T1-zależnych ze wzmocnieniem gadolinu (0,12 vs 0,91), niższą średnią liczbę aktywnych zmian w obrazach T2 (0,38 vs 1,43) oraz niższą średnią liczbę połączonych, unikalnych zmian (0,43 vs 1,72). Różnice były istotne statystycznie na korzyść CLA.

W przedłużonej fazie badania (CLARITY EXTENSION) placebo po CLA zastosowano następnie u 98 pacjentów, z których u 9 odnotowano dyskontynuację (w tym 2 zgony). Odnotowano ARR na poziomie 0,15 rzutów/rok/osobę (97,5%CI: 0,09; 0,21). Z uwagi na zastosowanie innego przedziału ufności, tj. 97,5% vs 95% w badaniu głównym, bezpośrednie porównywanie wartości liczbowych przedziałów ufności oraz istotności statystycznych jest nieuprawnione. Pacjentów wolnych od nawrotów po łącznie 4-letnim okresie obserwacji pozostało 75,6% – wynik był o 4 punkty procentowe niższy od uzyskanego w populacji po 2 latach leczenia w badaniu głównym. U 72,4% pacjentów nie odnotowano punktu 3mCDP. Mając na uwadze wyniki długookresowej obserwacji można uznać, że efekt CLA osiągnięty po dwuletnim kursie leczenia utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie.

Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

Do metaanalizy sieciowej (NMA) wykonanej w ramach Siddiqui 2018 włączono 44 badania, w których oceniano 12 leków modyfikujących przebieg choroby (DMD, ang. *disease modifying drug*). Badania zostały opublikowane w latach 1987-2017, wykazywały zmienność kryteriów diagnostycznych, sposobu zaślepienia, fazy badania, wielkości próby (31 do 2 244), definicji nawrotu/rzutu oraz definicji progresji niepełnosprawności.

U pacjentów z aktywnym RRMS wyniki dla wystąpienia 3mCDP przy porównaniu CLA względem pozostałych DMD (z wyjątkiem pINF1a – brak danych) brak istotnej statystycznie różnicy.

W populacji aktywnej RRMS stosowanie CLA było związane ze statystycznie istotnym ($p < 0,05$) zmniejszeniem ARR o 58% w porównaniu z placebo, co przełożyło się na istotne zmniejszenie o 36-48% w porównaniu pośrednim przez ramię placebo z TER, IFN, GA. Jednocześnie różnica CLA względem DF, przy zastosowaniu modelu efektów losowych, którego zastosowanie jest właściwe z uwagi na heterogeniczność metodologiczną oraz kliniczną, nie była istotna statystycznie.

Mediana NNT, czyli liczby pacjentów leczonych dla uniknięcia jednego zdarzenia nawrotu/rzutu w porównaniu z placebo w okresie 2 lat wyniosła 3 dla kladrybiny i DF, dla wszystkich innych DMD wahały się od 5 do 8.

Wystąpienie punktu końcowego NEDA, który definiowano jako brak klinicznych i radiologicznych cech aktywności MS u pacjentów, oceniano po 24 miesiącach obserwacji. U pacjentów przyjmujących CLA wykazano istotnie zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia NEDA (tj. braku objawów aktywności choroby) w porównaniu z placebo (OR 4,69), co przełożyło się na istotne statystycznie różnice w porównaniu CLA z TER (OR 2,00), DF (OR 2,72) i GA 20 mg (OR 3,39).

Zastosowanie CLA wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia nawrotu, rozumianego jako rzut SM w ciągu roku w porównaniu ze wszystkimi finansowanymi technologiami, z wyjątkiem DF, z którym jest porównywalny. CLA 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 okres 3miesiący po 24 miesiącach od zastosowania oraz rozpowszechnieniu działań niepożądanych ogółem zgłaszanych przez pacjentów.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie CLA vs PLC – RCT CLARITY

Dane dotyczące bezpieczeństwa prezentowane są dla 96 tygodni obserwacji.

Odnotowano 2 zgony (0,5%) w ramieniu CLA oraz 2 zgony (0,5%) w ramieniu PLC.

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *adverse events*) ogółem wystąpiły u 80,7% pacjentów w ramieniu CLA oraz 73,3% pacjentów w ramieniu PLC. AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 1,2% pacjentów w ramieniu CLA i 1,1% w ramieniu PLC. Limfocytopenia była zgłaszana częściej w ramieniu CLA niż PLC (RR 11,76; 95%CI: 5,78; 23,91; $p = IS$). Ciężką neutropenię (w ocenie badaczy) zgłoszono u jednego pacjenta w grupie CLA.

Występowanie nowotworów (w tym łagodnych, złośliwych lub nieokreślonych) zgłaszano jako poważne AEs u 1,4% pacjentów CLA (3 przypadki mięśniaka gładkiego macicy, 1 czerniaka złośliwego, 1 raka jajnika i 1 przerzutowy raka trzustki) w porównaniu z brakiem u pacjentów w grupie PLC.

W grupie pacjentów zakwalifikowanych do badania CLARITY EXTENSION u 75,5% pacjentów wystąpiły AEs, zakwalifikowano łącznie 16,3% AEs jako poważne (niemal dwukrotnie więcej niż w badaniu CLARITY). Odsetek wystąpienia najczęstszych AEs (ból głowy, zapalenie nosogardzieli, infekcje górnego odcinka przewodu oddechowego) pozostał na podobnym poziomie, z tym że zredukowana została liczba limfocytopenii do poziomu 9,2%. AEs spowodowały przerwanie leczenia u 3,1% pacjentów. Odnotowano dwa kolejne przypadki nowotworzenia: jeden przypadek czerniaka oraz jeden przypadek raka podstawnokomórkowego. W grupie pacjentów przyjmujących placebo po kladrybinie odnotowano dwa kolejne zgony: jedno utonięcie i jeden zgon z nieznanymi przyczynami.

Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

Do oceny bezpieczeństwa uznano za właściwe do włączenia do NMA 25 badań. Analizie poddano jakiegokolwiek zaraportowane AE w każdym z badań. Definicja AE różniła się w badaniach z główną

różnicą w podejściu do punktu odcięcia (np. >10% populacji) i włączeniem nawrotu z powodu stwardnienia rozsianego jako AE.

Wyniki wskazują na brak statystycznie istotnej różnicy w ogólnym ryzyku AE dla CLA w porównaniu z placebo i większością DMD. Całkowite ryzyko AE w przypadku CLA było porównywalne z innymi doustnymi DMD, wszystkimi schematami IFN-beta i GA 40 mg. Wystąpiło liczbowe, lecz nieistotne statystycznie zwiększenie ogólnego ryzyka AE po zastosowaniu pINF1a.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Według ChPL Mavenclad działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu klinicznym, zgłaszanymi u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, otrzymujących kladrybinę w zalecanej dawce całkowitej 3,5 mg/kg przez 2 lata w badaniach klinicznych, były limfopenia i półpasiec. Częstość występowania półpaśca była większa podczas okresu limfopenii stopnia 3 lub 4 (<500 do 200 komórek/mm³ lub <200 komórek/mm³), w porównaniu do czasu, gdy u pacjentów nie występowała limfopenia stopnia 3 lub 4.

Mechanizm działania kladrybiny jest ściśle związany ze zmniejszeniem liczby limfocytów. Wpływ na liczbę limfocytów jest zależny od dawki. W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie liczby neutrofilii, liczby krwinek czerwonych, hematokrytu, hemoglobiny i liczby płytek krwi w porównaniu z wartościami początkowymi, chociaż parametry te zazwyczaj pozostają w prawidłowym zakresie.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej ChPL.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy, które w istotny sposób wpływa na wnioskowanie, jest brak wyników randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywane są skuteczność i bezpieczeństwo CLA względem refundowanych technologii alternatywnych, tj. INF1a, INF1b, pINF1a, GA, DF oraz TER.

Wskazanie rejestracyjne dotyczy populacji HDA, lecz nie w każdym z badań prezentowano wyniki dla takiej populacji. Dodatkowo w badaniach występują rozbieżności dotyczące stosowanej definicji HDA. W szczególności populacja HDA z badania CLARITY była szersza niż w pozostałych badaniach.

Badania włączone do metaanalizy sieciowej były opublikowane na przestrzeni 22 lat (1995 do 2017), badania różniły się pod względem metodyki (różne kryteria diagnostyczne na przestrzeni lat, obecność lub brak zaślepienia w poszczególnych próbach), charakterystyki włączonej populacji (średnia liczba rzutów w poprzednim roku, czas trwania choroby, wcześniejsze leczenie – rodzaj stosowanej terapii lub brak leczenia) oraz definicji punktów końcowych. Mając na uwadze powyższe, interpretacji wyników metaanalizy sieciowej należy dokonywać ze szczególną ostrożnością.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników porównania występowania limfopenii względem refundowanych technologii alternatywnych. Limfopenia była jednym z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY, zaś w badaniu CLARITY EXTENSION została uznana za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł ($3 \times 55\,586$ zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina, CLA) w ramach programu lekowego [redacted], w populacji pacjentów u których zgodnie z zaproponowanymi zapisami programu lekowego stwierdza się [redacted]

[redacted]. Została przeprowadzona analiza użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w której stosowanie CLA porównano z lekami dostępnymi w PL [redacted], tj. interferonem beta-1a (osobno produkty Rebif i Avonex), interferonem beta-1b, peginterferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru i teryflunomidem. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorca) oraz społecznej. Przyjęto horyzont czasowy 50 lat, który uznano za dożywni. W analizie uwzględniono koszty leków, diagnostyki i monitorowania, koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z realizacją programu, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, stanów zdrowia (zależne od EDSS pacjenta) oraz koszty rzutów SM.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie CLA w miejsce leków z programu [redacted] jest [redacted] z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania CLA względem każdego z komparatorów wynosi:

- Interferon beta-1b: [redacted] z RSS oraz 130 003 PLN bez RSS
- Fumaran dimetylu: [redacted] z RSS oraz 134 233 PLN bez RSS
- Interferon beta-1a (Rebif 44µg): [redacted] z RSS oraz 134 993 PLN bez RSS
- Interferon beta-1a (Avonex): [redacted] z RSS oraz 143 184 PLN bez RSS
- Teryflunomid: [redacted] z RSS oraz 145 490 PLN bez RSS
- Peginterferon beta-1a: [redacted] z RSS oraz 146 016 PLN bez RSS
- Octan glatirameru: [redacted] z RSS oraz 180 506 PLN bez RSS

Wartości ICUR z uwzględnieniem RSS [redacted]. W przypadku wartości ICUR bez RSS próg opłacalności jest przekroczony jedynie w przypadku octanu glatirameru.

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, jest w przypadku octanu glatirameru [redacted] niż proponowana cena zbytu netto i wynosi odpowiednio [redacted] op. 1 tabl., [redacted] op. 4 tabl. i [redacted] op. 6 tabl. z perspektywy NFZ oraz [redacted] op. 1 tabl., [redacted] op. 4 tabl. i [redacted] op. 6 tabl. perspektywy wspólnej. Dla pozostałych komparatorów progowa cena zbytu netto jest [redacted] od ceny proponowanej zarówno w perspektywie NFZ jak i perspektywie wspólnej.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W przypadku przyjęcia 20-letniego horyzontu czasowego i progresji niepełnosprawności (3mCDP) ICUR z uwzględnieniem RSS względem [redacted] znajduje się [redacted] proggu opłacalności. Podobnie przy przyjęciu minimalnej skuteczności kladrybiny ICUR z RSS [redacted] [redacted]. Prawdopodobieństwa użyteczności kosztowej z uwzględnieniem RSS w zależności od komparatora wynosi [redacted].

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest oparcie jej o oszacowania skuteczności pochodzące z metaanalizy sieciowej, której wyniki obarczone są znaczną niepewnością.

W analizie ekonomicznej brak jest modelowania kolejnych linii leczenia. Pacjenci po zakończeniu leczenia kladrybiną lub jednym z komparatorów przechodzą na leczenia objawowe, co nie odpowiada praktyce klinicznej leczenia SM.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących bezpośrednio wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania wynikające z art. 13 były nieprawidłowe, gdyż koszty zrównano przy założeniu różnic w skuteczności terapii, co nie odpowiada zapisom §5 ust. 6 pkt 1-3 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r. poz. 74). Agencja przeprowadziła obliczenia własne zakładając brak różnic w skuteczności terapii.

Oszacowana wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ) produktu leczniczego Mavenclad, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (w analizie przyjęto octan glatirameru), wynosi [redacted] dla opakowania 1 tabletki à 10 mg, [redacted] dla opakowania 4 tabletki à 10 mg oraz [redacted] dla opakowania 6 tabletek à 10 mg.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Mavenclad (kladrybina) dla pacjentów na wcześniejszym stadium choroby, tj. rozszerzenie dostępności terapii z dostępnej wyłącznie w ramach PL B.46 o dostępność także w PL [REDACTED].

Analizę wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), gdyż wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ oraz świadczeniobiorca) są tożsame. Przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której wnioskowana technologia jest finansowana ze środków publicznych w PL B.46. Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której produkt leczniczy Mavenclad będzie obecny w refundacji w ramach PL B.46 oraz [REDACTED], czyli będzie częściowo przejmować udziały technologii obecnie refundowanych w ramach [REDACTED].

Liczba chorych, którzy w 2020 roku byli leczeni w ramach PL B.29 oraz B.46 to około 16 tys. osób. Szacuje się, że całkowita populacja chorych na RRMS w Polsce wynosi około 29,4 tys. osób. Wnioskodawca oszacował liczebność populacji przez sumowanie następujących grup pacjentów:

[REDACTED]. W scenariuszu istniejącym z wnioskowanej technologii korzystają 92 osoby (z 1 883 pacjentów leczonych ogółem w ramach PL B.46 w 2020 r.). W scenariuszu nowym liczbę pacjentów, którzy spełniać będą nowe kryteria zastosowania kladrybiny oszacowano na około [REDACTED] zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku analizy.

W wariantcie bez RSS łączne wydatki w populacji docelowej wzrosną w wariantcie prawdopodobnym udziałów w rynku [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz o [REDACTED] w 2. roku refundacji. Analogiczne wartości z uwzględnieniem RSS wyniosą: [REDACTED] w 1. roku refundacji i [REDACTED] w 2. roku refundacji.

W ramach AWB wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy alternatywnych. Najniższe wydatki inkrementalne występują w wariantcie z założeniem [REDACTED] natomiast najwyższe wydatki inkrementalne [REDACTED].

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest oszacowanie liczebności populacji, która będzie stosować wnioskowaną technologię na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród specjalistów w dziedzinie neurologii. Ekspertom przedstawiono

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

Przychylając się do uwag otrzymanych od ekspertów, sugeruje się [REDAKTOWANE], gdyż wprowadza on łagodniejsze kryteria do kwalifikacji do leczenia kladrybiną w porównaniu do kwalifikacji do zastosowania innych leków w PL [REDAKTOWANE].

Sugeruje się, aby rozważyć możliwość połączenia istniejących programów leczenia stwardnienia rozsianego ([REDAKTOWANE] i B. 46) w jeden program odzwierciedlający rekomendacje europejskie oraz poddać weryfikacji kryteria dla populacji leczonej poszczególnymi technologiami.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Proponowany mechanizm polega na [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, głównym celem leczenia stwardnienia rozsianego jest zapobieganie postępowaniu niepełnosprawności. Z tego powodu rekomendowane jest rozpoczynanie terapii niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2016 u chorych z RRMS zaleca się leki modyfikujące przebieg choroby. Do leków pierwszego wyboru (I linia) należą: IFNb, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, natomiast leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: natalizumab, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab.

W aktywnej postaci RRMS rekomendowane jest zastosowanie następujących preparatów: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran

dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab i alemtuzumab, okrelizumab, ofatumumab (ECTRIMS EAN 2018).

W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. Wymieniane są wówczas alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab (ECTRIMS EAN 2018).

Kladrybina w tabletkach rekomendowana jest jako opcja terapeutyczna: u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią (RES) RRMS zdefiniowaną jako wystąpienie przynajmniej dwóch rzutów choroby w poprzednim roku i zaobserwowanie przynajmniej jednej zmiany ulegającej wzmocnieniu gadolinowemu w sekwencji T1 (we wstępnym badaniu MRI) oraz u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu wcześniejszym leczeniem, definiowanym jako przynajmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku i aktywne zmiany w obrazowaniu MRI (NICE 2021).

W jednej z odnalezionych rekomendacji (Prescrire 2018) kladrybina w tabletkach nie jest rekomendowana w aktywnej postaci RRMS z uwagi na niewystarczające dowody skuteczności klinicznej, które uzasadniałyby poważne działania niepożądane leku, w tym infekcje i nowotwory

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianej technologii. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na efektywność kosztową leczenia względem placebo (NCPE 2018, NICE 2019, PBAC 2018), przewagę w skuteczności kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (CADTH 2018, NICE 2019, SMC 2018) oraz podobną wartość terapeutyczną z fingolimodem (ZIN 2018). Pozytywna rekomendacja została również wydana przy jednoczesnej informacji o braku udowodnionych dodatkowych korzyści z zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów (HAS 2020, GBA/IQWIG 2018).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Mavenclad jest finansowany

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 6 września 2021 r. Ministra Zdrowia (pisma: PLR.4500.548.2021.13.PBO, PLR.4500.549.2021.13.PBO, PLR.4500.550.2021.14.PBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 1, tabl., kod EAN: 04054839365331; Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 4, tabl., kod EAN: 04054839365348; Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 6, tabl., kod EAN: 04054839365355, we wskazaniu: w ramach programu lekowego [redacted], na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 127/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Mavenclad (cladribinum) w ramach programu lekowego dot. leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Mavenclad (cladribinum) w ramach programu lekowego dot. leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).

2. Raport nr OT.4231.39.2021 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) Analiza weryfikacyjna” Data ukończenia: 10 listopada 2021 r.