

## Rekomendacja nr 47/2015

z dnia 1 czerwca 2015 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego alemtuzumabem” we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab, ALM) jako terapii stosowanej w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że alemtuzumab skuteczniej niż interferon beta 1a może wpływać na częstość występowania rzutów choroby i zmiany stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, ale zmiany te, jak wskazuje wnioskodawca w swoich analizach nie stanowią różnic istotnych klinicznie, czyli może nie stanowić różnicy, która zostałaby uznana za postęp terapeutyczny. Skuteczność obu terapii była porównywalna w zakresie redukcji objawów choroby w skali MSFC, redukcji ognisk demielinizacyjnych.

Przedstawione badania wskazują, że w przedłużonych fazach badania pacjenci stosujący alemtuzumab mogli równocześnie stosować leki modyfikujące przebieg choroby. Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu, podczas przedłużenia okresu obserwacji mogli stosować interferon beta 1a, octan glatirameru lub inne leki modyfikujące przebieg choroby. Dodatkowo, w badaniu CAMMS223 znaczna liczba uczestników nie kontynuowała leczenia za pomocą alemtuzumabu po 36 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Ponadto, w badaniach nie przeprowadzono podwójnego zaślepienia co może mieć wpływ na punkty końcowe, które podlegają subiektywnej ocenie lekarza. Powyższe czynniki wpływają na niepewność oszacowań wyników przedstawionych badań.

Stosowanie alemtuzumabu skorelowane jest z wystąpieniem wielu zdarzeń niepożądanych głównie różnych zaburzeń układu immunologicznego ogółem, infekcji i zakażeń. Zaobserwowano istotnie statystyczną wyższą częstotliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą.

Analiza wrażliwości wykazała, że lek Lemtrada w rozpatrywanym wskazaniu może być terapią dominującą (lepsza i tańsza) lub też może być też terapią zdominowaną (droższa i gorsza) co wskazuje na niepewność oszacowań.

Długi okres aktywności alemtuzumabu (2 kurs terapii podawany jest po 12 miesiącach od podania 1 kursu) może mieć wpływ na możliwości leczenia innych schorzeń lub też schorzeń powstałych w następstwie wydarzeń losowych.

Sugestię o zawężeniu populacji wspiera także fakt, że FDA ograniczyło stosowanie alemtuzumabu do pacjentów, którzy nie uzyskali zadowalającej odpowiedzi na wcześniejszą terapię co najmniej dwoma innymi lekami.

Zgodnie z opiniami ekspertów, kryteria włączania pacjentów do programu, w którym stosuje się alemtuzumab, powinny być takie, jak w programach dotyczących leczenia za pomocą natalizumabu. Oznacza to, że dla leku Lemtrada kryteria kwalifikacji jako I-szej linii leczenia powinny obejmować w pkt. 4 co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt.) oraz zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:

- więcej niż jedna nowa zmiana GD+ lub

- więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian) i co najmniej 2 nowe ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją.

W oparciu o przedstawione wyniki badań nie można jednoznacznie ocenić zasadności zamieszczenia w kryteriach kwalifikacji punktu dotyczącego czasu trwania choroby i przyznania mu określonej punktacji, ze względu na fakt, że nie uwzględniono określonych subpopulacji (do 3 lat, 3-6 lat) odpowiadającym kategoriom programu lekowego w wynikach badań.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab), 12 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991088156, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi                     

W ramach zlecenia zwrócono także uwagę na potrzebę szczegółowego przeanalizowania zasadności utrzymania zapisów punktu 3. Programu lekowego, tj. Punktowego systemu kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego:

- w zakresie dotyczącym czasu trwania choroby pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 1)
- stanu neurologicznego w okresie międzyrzutowym (w skali EDSS) pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 3),

biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji oraz wyniki badań klinicznych dla leku Lemtrada przedstawione przez wnioskodawcę.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej z wniosku refundacyjnego złożonego do Ministerstwa Zdrowia to: lek stosowany w ramach programu lekowego, z deklarowanym poziomem odpłatności: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to przewlekła choroba demielinizacyjna o nieznanym etiologii. Charakteryzuje się nieprawidłowym funkcjonowaniem układu immunologicznego.

W początkowej fazie choroby najczęstszą postacią jest postać z rzutami i remisjami, która w późniejszym czasie przekształca się w postać wtórnie postępującą. Przewlekły i postępujący charakter choroby, a także fakt, że dotyczy w przeważającej części ludzi młodych, sprawia, że wywołana przez nią niesprawność jest dużym problemem społecznym.

W rozpoznanym stwardnieniu rozsianym, wyróżnia się cztery charakterystyczne postaci choroby (szczegółowo zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja). Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego. W postaci rzutowo-remisyjnej pod pojęciem rzutu rozumie się wystąpienia nowych objawów neurologicznych, które trwają powyżej 24 godz., przy jednoczesnym braku innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia (najczęściej należy wykluczyć przypadki, gdy pogorszenie nastąpiło w przebiegu gorączki spowodowanej infekcją, albo mogące powstać w wyniku ostrego przegrzania organizmu przy gwałtownym przemęczeniu, po gorącej kąpiel, a także w wyniku urazu czy stresu). W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów chorobowych. Jest to najczęstsza postać choroby.

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ze względu na różnice w metodach diagnostycznych oraz konieczność stosowania w dużych populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładna.

Liczba dorosłych osób chorujących na RRMS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis* – stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym) w Polsce jest trudna do określenia ze względu na brak wiarygodnego rejestru chorych. Szacuje się, że liczba ta może wynosić nawet kilkadziesiąt tysięcy. Zgodnie z oszacowaniami ekspertów około 16 tysięcy osób (43/100 tys. osób) mogłoby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce.

## Alternatywna technologia medyczna

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe. W ramach terapii stosuje się:

- leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby;
- leczenie rzutów choroby, łagodzące ich następstwa;

leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi postępowania oraz praktyką kliniczną zaleca się stosowanie w terapii RRMS leków immunomodulujących (produkty lecznicze interferonu beta-1a i beta-1b oraz octan glatirameru), a w ciężkich przypadkach chorobowych natalizumab.

W Polsce w ocenianym wskazaniu refundowane są preparaty zawierające octan glatirameru, Interferon beta-1a i Interferon beta-1b.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Lemtrada zawiera alemtuzumab, będący humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA i skierowane przeciw glikoproteinie błony komórkowej CD52 o masie 21–28 kD. Alemtuzumab to przeciwciało IgG1 kappa zawierające regiony zmienne oraz stałe ludzkiego przeciwciała, a także regiony determinujące dopasowanie z mysiego (szczurzego) przeciwciała monoklonalnego. Przybliżona masa cząsteczkowa przeciwciała to 150 kD. Alemtuzumab wiąże się z antygenem CD52 obecnym w dużych ilościach na powierzchni limfocytów T (CD3 + ) oraz B (CD19 + ), i w mniejszych ilościach na powierzchni komórek NK, monocytów i makrofagów. Ilość antygeny CD52 na powierzchni neutrofilów, komórek plazmatycznych i komórek macierzystych szpiku kostnego jest niewielka lub niewykrywalna. Alemtuzumab działa poprzez cytolizę komórkową zależną od przeciwciała oraz lizę zależną od układu dopełniacza następujące po związaniu z powierzchnią limfocytów T oraz B.

Mechanizm działania terapeutycznego produktu leczniczego Lemtrada w przypadku stwardnienia rozsianego nie został w pełni wyjaśniony.

Wnioskowane wskazanie dotyczy zastosowania leku w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.

## 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.*

Ocenę kliniczną leku Lemtrada w RRMS oparto na 2 badaniach pierwotnych z randomizacją, porównujących alemtuzumab z interferonem beta 1a. Badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych z hipotezą zerową superiority. W zakresie skuteczności w badaniu CAMMS223 przyjęto analizę mITT (do analizy nie włączono pacjenta, u którego po randomizacji zdiagnozowano inną niż RRMS chorobę), a w badaniu III fazy (CARE MS I) przyjęto analizę wyników zgodnie z protokołem badania (Per Protocol).

- badanie CAMMS223 – ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad;; całkowity czas okresu obserwacji wyniósł 80,6 miesięcy; liczebność grup wynosiła N=112, N=110 i N=111 odpowiednio dla ALM stosowanego w dawce 12 mg na dobę, dla ALM stosowanego w dawce 24 mg na dobę oraz dla grupy przyjmującej IFN beta 1a.; W czasie 36 m-cy 6 chorych (6%) przyjęło jedynie 1 cykl ALM, 78 chorych (73%) 2 cykle ALM, 23 chorych (21%) 3 cykle ALM. Spośród chorych leczonych alemtuzumabem w dawce 12 mg, którzy kontynuowali uczestnictwo w badaniu, między 48. a 60. miesiącem 4 chorych powtórzyło 1 cykl ALM, a między 60. a 72. miesiącem 4 chorych przyjęło 1 cykl ALM. Interferon (IFN) beta 1a s.c. podawano w dawce 44 µg 3 razy w tyg. po ustaleniu dawki leku. Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu, podczas przedłużenia okresu obserwacji mogli stosować interferon beta 1a, octan glatirameru lub inne leki modyfikujące przebieg choroby. Premedykacja obejmowała podawanie metyloprednizolonu i. v. w dawce 1 g przez 3 dni na początku badania i w 12. i 24. miesiącu. Niektórzy chorzy otrzymywali leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe według uznania badacza.

- badanie CARE MS I – publikacja Cohen 2012, ocena badania w skali Jada 4/5, okres obserwacji trwał 24 miesiące, liczebność grup: ALM 12 mg N=376, IFN beta 1a N=187. Alemtuzumab (ALM) podawano w dawce 12 mg/dobę i.v. przez 5 kolejnych dni w mies. 1. I przez 3 kolejne dni w 12. mies. badania. Interferon (IFN) beta 1a s.c. w dawce 44 µg 3 razy w tyg. po ustaleniu dawki leku. Premedykacja obejmowała podawanie metyloprednizolonu i. v. w dawce 1 g przez 3 dni na początku badania i w 12. mies. Leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe stosowano za zgodą lekarza neurologa. Po zmianie protokołu w styczniu 2009 roku, chorzy leczeni ALM otrzymywali dodatkowo acyklowir p.o. 200 mg 2 razy na dobę w czasie infuzji ALM i przez 28 dni później w celu profilaktyki wystąpienia infekcji opryszczki.

#### Wyniki porównania z IFN beta 1a.

Terapia ALM jest skuteczniejsza niż terapia IFN beta 1a w odniesieniu do:

- częstości rzutów i stałego narastania niepełnosprawności wykazała istotną przewagę ALM nad IFN beta 1a po 24 i po 36 miesiącach.
- oceny redukcji frakcji miąższu mózgu, choć ocena redukcji ognisk demielinizacyjnych wskazała na porównywalną skuteczność terapii;
- rzadsze występowanie nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych.

Wyniki badań wskazują na niską siłę interwencji a w przypadku zmian w zakresie niepełnosprawności, uzyskana przewaga nie stanowi różnicy, która może być uznana za istotną klinicznie (jak wskazuje wnioskodawca w swoich analizach istotna klinicznie zmiana w skali EDSS wynosi co najmniej 1,0, różnice średnich między grupami nie przekraczały jednak tej wartości).

Nie zaobserwowano wyższej skuteczności ALM od IFN beta 1a w zakresie:

- zmniejszenia niepełnosprawności w czasie 24 miesięcy w skali EDSS;
- redukcji aktywności choroby ocenianej w skali MSFC;
- zmian w zakresie widzenia w niskim kontraście.

#### Bezpieczeństwo

Analiza badań CAMMS223 i CARE MS I wykazała że terapia ALM jest mniej bezpieczna niż terapia IFN beta 1a w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

W grupie przyjmującej ALM obserwowano istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych:

- innych niż rzuty SM,
- infekcji ogółem we wszystkich okresach obserwacji,
- zaburzeń układu immunologicznego ogółem,
- reakcji w miejscu podania,
- zdarzeń niepożądanych związanych z tarczycą ogółem we wszystkich okresach obserwacji. W czasie 24-miesięcznej obserwacji odnotowano dwa przypadki nowotworu złośliwego tarczycy.

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego leku Lemtrada u pacjentów przyjmujących alemtuzumab:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, limfopenia, leukopenia, ból głowy, zaczerwienienie, nudności, pokrzywka, wysypka, świąd, gorączka, zmęczenie,

- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występowały: zakażenia dolnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie żołądka i jelit, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha, limfadenopatia, zespół uwolnienia cytokin, choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy, wole, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych, bezsenność, lęk, nawrót stwardnienia rozsianego, zawroty głowy, niedoczulica, parestezja, drżenie, zaburzenia smaku, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, częstoskurcz, rzadkoskurcz, kołatanie serca, niedociśnienie, nadciśnienie, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, uogólniona wysypka, rumień, wybroczyny, tęsknienie, nadmierna potliwość, trądzik, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi, białkomocz, krwimocz, obfite krwawienia miesięczkowe, nieregularne krwawienia miesięczkowe, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, ból, obrzęk obwodowy, astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie, ból w miejscu infuzji, stłuczenia.

#### Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### Ograniczenia

Należy podkreślić, że istnieją czynniki wpływające na niepewność oszacowań wyników zawartych w analizie klinicznej wnioskodawcy.

- Jednym z tych czynników jest brak podwójnego zaślepienia. W badaniu CAMMS223 zaślepieno jedynie badaczy oceniających skuteczność leków, lekarze oceniający bezpieczeństwo wiedzieli jaki lek przyjmują pacjenci. Brak zaślepienia pacjentów mógł mieć wpływ na ocenę rzutu i stopnia niepełnosprawności (ocena jest subiektywna).
- W badaniu CAMMS223 zaobserwowano wysoki odsetek chorych, którzy przerwali leczenie wśród osób przyjmujących interferon beta 1a (głównym powodem przerwania leczenia był brak skuteczności i wystąpienie zdarzeń niepożądanych, jedynie 59% chorych przyjmujących IFN beta 1a ukończyło badanie trwające 36 miesięcy w porównaniu do 83% chorych przyjmujących alemtuzumab); utratę danych dotyczących MRI (26 chorych – 7,8%) oraz brak analizy wpływu przeciwciał anty IFN beta 1a na skuteczność leczenia.
- w badaniu CAMMS223 po 36 miesiącach większość chorych nie kontynuowała leczenia alemtuzumabem. Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu, podczas przedłużenia okresu obserwacji mogli stosować interferon beta 1a, octan glatirameru lub inne leki modyfikujące przebieg choroby. Autorzy badania przeprowadzili analizę wrażliwości z wykluczeniem chorych, którzy ponownie przyjęli dawkę ALM, przyjmowali alternatywne leki modyfikujące przebieg choroby lub przyjęli IFN beta 1a po 36 miesiącu obserwacji. Analiza ta wykazała, że wymienione czynniki nie miały wpływu na uzyskane wyniki, a tym samym potwierdzona została skuteczność ALM.
- W badaniu CAMMS223 nie raportowano obecności przeciwciał anty IFN beta, a ich obecność ma wpływ na farmakodynamikę, wyniki w obrazie MRI i odpowiedź kliniczną na leczenie. Na podstawie wyników z badania CAMMS223 możliwe jest wnioskowanie, iż podanie ALM skutkuje długookresową efektywną redukcją częstości rzutów oraz zmniejszeniem niepełnosprawności, należy jednak podkreślić, iż w badaniu tym nie analizowano częstości występowania przeciwciał anty IFN beta 1a, które mają wpływ na wyniki a tym samym wnioski, a ocena rzeczywistej przewagi ALM nad IFN beta 1a wymaga analizy skuteczności w podgrupie chorych, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty IFN beta 1a.
- Brak porównania terapii z innymi lekami, które są dostępne w ramach programu lekowego i które są wskazywane w analizie wpływu na budżet płatnika. Przedstawione wyniki w analizie

klinicznej odnoszą się tylko do wycinka problemu klinicznego, gdyż ewentualny wybór terapii dotyczy zastosowania jednej spośród kilku opcji terapeutycznych.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

### **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.*

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 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.*

Ocenę opłacalności terapii alemtuzumabem (Lemtrada) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. wnioskodawca przeprowadził wykorzystując jako podstawowy komparator interferon-beta-1a s. c., zastosowano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz z perspektyw społecznej (uwzględniającą spadek użyteczności opiekunów, stratę produktywności oraz nieformalne koszty opieki).

W analizie uwzględniono koszty alemtuzumabu, interferonu beta-1a s.c., podania i premedykacji, diagnostyki i monitorowania, leczenia rzutów choroby oraz leczenia objawowego. W perspektywie społecznej uwzględniono koszty pośrednie, na które składały się koszty utraconej produktywności oraz koszty opieki nieformalnej. Przyjęto dyskontowanie na poziomie 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji w 40-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywności).

W analizie podstawowej, przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Lemtrada wynosi 57 775,61 PLN z perspektywy NFZ, 58 246,14 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz 60 763,09 PLN z perspektywy społecznej. W jednokierunkowej analizie wrażliwości następuje zmiana wniosku w odniesieniu do opłacalności terapii alemtuzumabem przy modyfikacji niektórych parametrów związanych z niepełnosprawnością pacjentów w skali EDSS, zmianie horyzontu czasowego (5 lat) oraz długości czasu terapii lekiem Rebif (5 lat zamiast 8,9 lat). W analizie probabilistycznej w około 80% symulacji Lemtrada jest leczeniem dominującym, tj. lepszym i tańszym. Wyniki są niezależne od przyjętej perspektywy.

### Ograniczenia

Wątpliwości co do wyników analizy budzą założenia przyjęte przez wnioskodawcę. Na niepewność oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- W modelu uwzględniono wyniki z badań przeprowadzonych w krótszym czasie obserwacji, w związku z czym ekstrapolacja wyników na 40-letni horyzont czasowy może nie przekładać się na skuteczność praktyczną i opłacalność praktyczną. Wskazać należy, że po osiągnięciu 36 miesięcy terapii pacjenci byli leczeni innymi lekami, które modyfikowały przebieg choroby.
- W badaniu CAMMS233 6% pacjentów przeszło jeden kurs leczenia alemtuzumabem, 73% dwa, a 21% trzy kursy. W analizie podstawowej przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują dwa kursy leczenia co jest zgodnie z ChPL leku Lemtrada, a wyniki terapii będą zgodne z badaniem CAMMS233. Założenie testowano w analizie wrażliwości, tj. przeprowadzono obliczenia dla zużycia alemtuzumabu zgodnego z badaniem CAMMS233.
- W analizie podstawowej przyjęto, że interferon beta-1a s.c. będzie podawany przez 8,9 lat, co odpowiada długości leczenia interferonem beta-1b z badania Ebers 2010. Eksperci kliniczni wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interferonów. Aktualne warunki refundacji interferonu beta-1a w programie lekowym nie określają maksymalnego czasu trwania terapii.
- Zmianę stopnia niepełnosprawności po 24 miesiącach terapii przyjęto za badaniem CARE MS I, natomiast wartość początkową oraz zmiany po 36 i 60 miesiącach za badaniem CAMMS233. Wyniki te były oceniane w populacjach różniących się chociażby czasem trwania choroby.
- Analiza zakłada, że koszty leczenia objawowego i kosztów pośrednich nie pokrywają się z kosztami uwzględnionymi w innych kategoriach. Konieczna była aktualizacja kosztów z wykorzystaniem wskaźnika CPI.
- Koszty komparatora zostały określone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia. Weryfikacja danych z komunikatu DGL NFZ wykazała niższą cenę dla komparatora.
- Analiza nie odnosi się do opłacalności terapii względem innych terapii dostępnych w ramach programu lekowego.

### Obliczenia Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia uwzględniające inne ceny komparatora na podstawie danych z DGL NFZ. Dodatkowe wyliczenia wykazały, że ICUR z perspektywy NFZ wynosi 12 154 PLN/QALYG.

Po uwzględnieniu ceny komparatora z DGL NFZ, w jednokierunkowej analizie wrażliwości zmiana wniosków następuje przy braku dyskontowania, po zmianie niektórych parametrów związanych z niepełnosprawnością pacjentów w skali EDSS oraz uwzględniania danych z badania Siger 2011 (szybsza progresja choroby po zaprzestaniu leczenia interferonem). Należy zwrócić uwagę, że w 5 scenariuszach Lemtrada jest interwencją zdominowaną, tj. jednocześnie gorszą i droższą. Pominięto scenariusz zakładający porównanie Lemtrady z Rebif (4 x 1,5 ml), cena wg obwieszczenia MZ. W analizie probabilistycznej w około 45% symulacji Lemtrada jest leczeniem lepszym i droższym, a otrzymany ICUR jest poniżej przyjętego progu użyteczności kosztowej w wysokości 119 577 PLN/QALYG. W 22% symulacji Lemtrada jest leczeniem zdominowanym, co może wskazywać na niestabilność otrzymanych wyników.

**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. nr 122, poz.696 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.*



W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższej skutecznością alemtuzumabu w porównaniu do komparatora refundowanego w Polsce we wnioskowanym wskazaniu w związku z tym nie zachodzą okoliczności wynikające z przytoczonego fragmentu ustawy.

### **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.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, a także ponieważ choroba generuje koszty pośrednie (oraz wpływa na jakość życia osób z najbliższego otoczenia chorych), analizę wykonano także z perspektywy społecznej. W analizie przyjęto założenie, że udział terapii z wykorzystaniem preparatu Lemtrada (alemtuzumab) w leczeniu chorych nowo włączanych do Programu lekowego wyniesie 15% w 1. roku refundacji i 20% w 2. roku refundacji.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej uwzględniono i oceniano kategorie kosztów różniących takich jak: koszty leków, koszty podania leku i premedykacji, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia rzutu choroby, koszty leczenia objawowego. W wykonanej dodatkowo analizie z perspektywy społecznej, uwzględniono także koszty pośrednie.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Lemtrada (alemtuzumab) nastąpi wzrost wydatków. Łączne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 27,60 mln PLN (25,42 mln PLN; 29,78 mln PLN) w I roku i o 50,96 mln PLN (46,94 mln PLN; 54,99 mln PLN) w II roku.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Lemtrada w populacji docelowej wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 32,97 mln PLN (30,37 mln PLN; 35,58 mln PLN) w I roku i o 63,75 mln PLN (58,71 mln PLN; 68,78 mln PLN) w II roku.

Łączne wydatki w perspektywie wspólnej związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 27,60 mln PLN (25,42 mln PLN; 29,78 mln PLN) w I roku i o 50,96 mln PLN (46,93 mln PLN; 54,99 mln PLN) w II roku.

Łączne wydatki w perspektywie społecznej związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 27,60 mln PLN (25,42 mln PLN; 29,78 mln PLN) w I roku i o 50,96 mln PLN (46,93 mln PLN; 54,99 mln PLN) w II roku.

Agencja wykonała obliczenia własne, uwzględniając nowe Obwieszczenie MZ zawierającego wykaz leków refundowanych (z dnia 23 kwietnia 2015 r.) oraz publikację komunikatu NFZ dotyczącego wartości refundacji leków w okresie styczeń - grudzień 2014 r.,. Uzyskane wyniki wskazują, że łączne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (min.; maks.) o 28,03 mln PLN (25,82 mln PLN; 30,25 mln PLN) w 1. roku i o 51,98 mln PLN (47,87 mln PLN; 56,08 mln PLN) w 2. roku.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej. Ze względu na brak jednoznacznych i twardych danych dla populacji Polski, wyliczenia oparto na danych zawartych w:

- raporcie MSIF z 2008 roku, w którym rejestrowane są dane dla chorobowości i zachorowalności na SM w różnych krajach Europy (wg źródła w Polsce na SM choruje 120 osób na 100 000 mieszkańców)
- Narodowym Programie Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, przygotowanym przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 [NPLChSR], w którym podano, że chorobowość na SM w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób.
- Wzięto pod uwagę także opinie ekspertów klinicznych W opinii Konsultanta Krajowego ds. neurologii Lemtrada byłaby stosowana u 50-100 chorych, natomiast w opinii przedstawiciela Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego liczba ta wyniosłaby 110-220.
- publikacji Potemkowski 2009
- Liczbę nowo włączanych chorych w wariancie minimalnym określono postępując się danymi o kolejkach oczekujących na leczenie w Programie lekowym, z których wynikało, że obecnie na leczenie oczekuje 1 195 chorych. Założono, że w ciągu roku wszyscy ci chorzy rozpoczną leczenie, a ich miejsce w kolejce zajmą nowi chorzy w tej samej liczbie. Założenie to nie uwzględnia ewentualnego wzrostu zapadalności.
- Należy wskazać, że na podstawie publikacji Kobelt 2003 przyjęto, że leczenie rzutu trwa średnio miesiąc (dokładna wartość przyjęta w analizie to 365,25/12 dni).
- Nie odnaleziono dokładnych danych na temat skuteczności komparatorów innych niż interferon beta-1a s.c., co wpływa na dokładność i wysokość obliczonych sumarycznych kosztów w rozpatrywanych scenariuszach, ale nie wpływa znacząco na wynik inkrementalny w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.
- W przedstawionej analizie wnioskodawca odstąpił od uwzględnienia kosztów działań niepożądanych jako różniących, twierdząc, iż „w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w Analizie klinicznej nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem uwzględnionym w Analizie klinicznej i Analizie ekonomicznej – założono, że różnice nie występują też między technologią ocenianą i pozostałymi komparatorami” co jest sprzeczne z wynikami analizy klinicznej.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Wraz z zleceniem Minister zwrócił się z prośbą o przeanalizowanie części zapisów programu lekowego dotyczących:

- czasu trwania choroby pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 1)

– stanu neurologicznego w okresie międzyrzutowym (w skali EDSS) pacjentów kwalifikowanych do leczenia, tj. podpunkt 3)

Na podstawie opinii eksperta, dla alemtuzumabu kryteria kwalifikacji jako I-szej linii leczenia powinny być takie same jak dla natalizumabu, czyli w pkt. 4 co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt.) oraz zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:

- więcej niż jedna nowa zmiana GD+ lub

- więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian) i co najmniej 2 nowe ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją.

Badanie CAMMS223 określało warunki do kwalifikacji pacjentów jako pojawienie się objawów choroby nie wcześniej niż 36 miesięcy przed włączeniem do badania, wyniki w skali EDSS  $\leq 3$  oraz czas trwania choroby  $\leq 3$  lata

W badaniu CARE MS I kryteria kwalifikacji obejmowały czas trwania choroby  $\leq 5$  lat, wyniki w skali EDSS  $\leq 3$  oraz.

W badaniu CAMMS223, charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie alemtuzumabu (dawka 12 mg/dz) obejmowała:

- pod względem oceny w skali EDSS: średnia 1,9 pkt. (+/- 0,74), mediana 2,0 (zakres: 0,0-3,0)
- pod względem czasu od momentu wystąpienia pierwszego rzutu choroby: mediana 1,3 roku (zakres: 0,1-3,5)

W badaniu CARE MS I charakterystyka wyjściowa pacjentów kształtowała się następująco:

- pod względem oceny w skali EDSS: średnia 2,0 pkt. (+/- 0,8),
- pod względem czasu od momentu wystąpienia pierwszego rzutu choroby: mediana 1,7 roku (zakres: 0,1-5,2), natomiast średnia 2,1 lat (+/- 1,4).

Jedynie w badaniu CAMMS223 zaprezentowano wyniki w podziale na subpopulacje pod kątem wyjściowej wartości w skali EDSS (podgrupa EDSS  $< 2$  pkt. oraz podgrupa EDSS  $\geq 2$  pkt.) oraz pod względem czasu trwania choroby (podgrupa  $< 1,3$  roku oraz podgrupa  $\geq 1,3$  roku), jednak różnice te (po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego) okazały się nieistotne statystycznie.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania:

- utworzenia wspólnej grupy limitowej dla leków obecnie finansowanych w ramach oddzielnych grup limitowych

oraz

- wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie hurtowej za DDD niższej od wartości limitu finansowania w grupie limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.

W wyniku rozpoczęcia refundacji leku Lemtrada oraz stworzenia wspólnej grupy limitowej i zmiany podstawy limitu w grupie limitowej (rozwiązania zaproponowane w niniejszej analizie

racjonalizacyjnej) w dwuletnim horyzoncie czasowym płatnik publiczny zaoszczędzi ok. 3,91 mln PLN w analizowanym horyzoncie czasowym, w wariacie prawdopodobnym.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 14 dokumentów zawierających opis wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu. W dokumentach MSTCG 2006, 2008, AWMF 2012, , CADTH i CEDAC 2013, Correale 2014 alemtuzumab wymieniany jest jako obiecująca opcja terapeutyczna.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację kliniczną NICE 2013, w której alemtuzumab zalecany jest do stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne. Rekomendacje SMC 2014, PBAC 2014 oraz NICE 2014 zalecają stosowanie alemtuzumabu u dorosłych pacjentów z czynną postacią SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Przy czym rekomendacje te nie wskazują linii leczenia SM, w której alemtuzumab miałby być stosowany.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Lemtrada jest finansowana w 9 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-444(6)/KK/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Lemtrada (alemtuzumab), 12 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991088156 we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 76/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Lemtrada (alemtuzumab), EAN 5909991088156, we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Lemtrada (alemtuzumab), EAN 5909991088156, we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-9/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym Analiza weryfikacyjna