



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Mavenclad (kladrybina)
we wskazaniu:

„Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.17.2018

Data ukończenia: 13 września 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merck Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sp. z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. oraz Genzyme Therapeutics Ltd. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o., Genzyme Therapeutics Ltd.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. 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).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ABN	Association of British Neurologists
ADRs	Działania niepożądane (Adverse drug reactions)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (Adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALE/ALEM	alemtuzumab
AR	Analiza racjonalizacyjna
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (Annual Relapse Rate)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All wales medicines strategy group
BSC	Leczenie objawowe
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CDP	Potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS
CEA	Analiza kosztów efektywności (Cost effectiveness analysis)
CER	Współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (Confidence interval)
CLA	Kladrybina
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (Cost minimization analysis)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (Cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (Cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (Defined daily dose)
DMD	Leki modyfikujące przebieg choroby
DMF/FUM	Fumaran dimetylu
ECTRIMS EAN	European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis.
EDSS	Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (Expanded Disability Status Scale)
EMA	Europejska agencja leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIN	Fumaran dimetylu
FNb1b	Interferon beta-1b
GA	Octan glatirameru (Glatiramer Acetate)
G-BA	Gemeinsame bundesausschuss
GUS	Główny urząd statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus)
HDA	Postać choroby o dużej aktywności (High Disease Activity)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (Health technology assessment)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (Incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (Incremental cost utility ratio)
IFN B1a 30	Interferon beta-1a 30 µg
IFN B1a 44	Interferon beta-1a 44 µg
IFN B1b 250	Interferon beta-1b 250 µg
IFNb1a	Interferon beta-1a
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (dz.u. Z Dz.U. 2017 poz. 2211)
LY	Lata życia (life years)
MD	Różnica średnich (Mean difference)
MRI	Obrazowanie rezonansem magnetycznym (Magnetic Resonance Imaging)
MSC	Multiple Sclerosis Coalition
MSFC	Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozсіяnym (Multiple Sclerosis Functional Composite)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAT	natalizumab
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NEDA	Brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (No Evident Disease Activity)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (Number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (Number needed to treat)
OR	Iloraz szans (Odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBO	Placebo
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PEG	Peginterferon beta-1a
PHARMAC	Pharmaceutical management agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PML	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (Progressive Multifocal Leucoencephalopathy)

PO	Poziom odpłatności
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (Primary Progressive Multiple Sclerosis)
PROs	Ocena wyników wg pacjentów (Patient-Reported Outcomes)
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (Quality adjusted life years)
RB	Korzyść względną (Relative benefit)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (Randomized clinical trial)
RES	Postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis);
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. W sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. Z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne (Relative risk, Risk ratio)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (Relapsing remitting multiple sclerosis)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (Risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (Standard deviation)
SE	Błąd standardowy (Standard error)
SM	Stwardnienie rozsiane (z łac. Sclerosis multiplex)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	Rejestr powikłań i działań niepożądanych występujących w trakcie realizacji programu oraz kwalifikacji i monitorowania leczenia świadczeniobiorcy (pacjenta) w programie lekowym
SOT	Postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie (Suboptimally Treated Multiple Sclerosis);
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (Secondary progressive multiple sclerosis).
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TER	Teryflunomid
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VZV	Wirus ospy wietrznej i półpaśca
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa organizacja zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. W sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
PORÓWANIE CLA vs PBO	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	50

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	50
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	71
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	71
5.4.	Komentarz Agencji	71
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	75
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	76
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	82
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	85
6.4.	Komentarz Agencji	85
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	87
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	88
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	91
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	94
11.	Kluczowe informacje i wnioski	96
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	100
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	101
14.	Źródła.....	102
15.	Załączniki.....	105

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	22.06.2018 PLR.4600.62.2018.8.PB PLR.4600.61.2018.9.PB PLR.4600.60.2018.9.PB
---	---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, kod EAN: 4054839365331
 - Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, kod EAN: 4054839365348
 - Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, kod EAN: 4054839365355
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Mavenclad 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, [redacted]
 - Mavenclad 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, [redacted]
 - Mavenclad 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall, London E14 9TP
Wielka Brytania

Wnioskodawca
Merck Sp. z o.o
ul. Jutrzenki 137
20-231 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.06.2018 r. znak PLR.4600.62.2018.8.PB, PLR.4600.61.2018.9.PB, PLR.4600.60.2018.9.PB (data wpływu do AOTMiT 04.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, kod EAN: 4054839365331
- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, kod EAN: 4054839365348
- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, kod EAN: 4054839365355

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.07.2018 r., znak OT.4331.17.2018.AR.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.08.2018 r. (pismem z dnia 13.08.2018 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDAKTOWANE], Wersja 1.0, Kraków, 2018.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDAKTOWANE], Wersja 1.0, Kraków, 2018.
- Analiza ekonomiczna dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDAKTOWANE], Wersja 1.0, Kraków, 2018.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDAKTOWANE], Wersja 1.0, Kraków, 2018.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDAKTOWANE], Wersja 1.0, Kraków, 2018.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.17.2018.AR.3.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, kod EAN: 4054839365331 Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, kod EAN: 4054839365348 Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, kod EAN: 4054839365355
Kod ATC	ATC: L04AA40 selektywne środki immunosupresyjne
Substancja czynna	Kladrybina
Wnioskowane wskazanie	Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)
Dawkowanie	Zalecana dawka całkowita produktu MAVENCLAD to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4. Nie badano ponownego rozpoczęcia leczenia po roku 4.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kladrybina jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Podstawienie chloru w pierścieniu purynowym chroni kladrybinę przed rozkładem przez deaminazę adenozykową, wydłużając czas przebywania proleku kladrybiny w komórkach. Późniejsza fosforylacja kladrybiny do jej aktywnej postaci trifosforanowej, trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (Cd-ATP), zachodzi szczególnie skutecznie w limfocytach, ze względu na konstytutywnie wysoką aktywność kinazy deoksytydynowej (DCK) i względnie niską aktywność 5'-nukleotydyazy (5'-NTazy). Wysoka proporcja DCK do 5'-NTazy sprzyja gromadzeniu się Cd-ATP, przez co limfocyty są szczególnie podatne na śmierć komórek. W wyniku niższej proporcji DCK/5'-NTazy, oddziaływanie na inne komórki pochodzące ze szpiku kostnego jest mniejsze niż na limfocyty. DCK jest enzymem od którego zależy szybkość przemiany proleku kladrybiny w jej aktywną postać trifosforanową, co prowadzi do wybiórczej deplecji dzielących się i nie dzielących się limfocytów T i B. Pierwotny mechanizm działania Cd-ATP indukujący apoptozę ma bezpośredni i pośredni wpływ na syntezę DNA i czynność mitochondriów. W dzielących się komórkach Cd-ATP zakłóca syntezę DNA poprzez hamowanie reduktazy rybonukleotydowej i konkuruje z trifosforanem deoksyadenozyny o włączenie do DNA przez polimerazy DNA. W komórkach spoczynkowych kladrybina powoduje jednoniciowe pęknięcia DNA, szybkie zużycie dinukleotydu n kotynoamidoadeninowego, deplecję ATP i śmierć komórki. Dostępne są dowody, że kladrybina może również powodować bezpośrednią apoptozę zależną i niezależną od kaspaz, poprzez uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę do cytozolu nie dzielących się komórek. Patologia stwardnienia rozsianego obejmuje złożony łańcuch zdarzeń, w których kluczową rolę ograwiają różne rodzaje komórek układu immunologicznego, w tym autoreaktywne limfocyty T i B. Mechanizm działania kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony, ale uważa się, że jej główne działanie na limfocyty B i T przerywa kaskadę zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie w stwardnieniu rozsianym. Różnice w poziomach ekspresji DCK i 5'-NTazy między podtypami komórek układu immunologicznego mogą wyjaśniać różnice we wrażliwości komórek układu immunologicznego na kladrybinę. Ze względu na różne poziomy ekspresji, wpływ na komórki wrodzonego układu odpornościowego jest mniejszy niż na komórki adaptacyjnego układu immunologicznego.

Źródło: ChPL Mavenclad

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.08.2017 EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	MAVENCLAD jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. <i>multiple sclerosis</i> , MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynkami diagnostyki obrazowej (MRI)
Status leku sierocego	Nd.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nd.

Źródło: ChPL Mavenclad

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Mavenclad nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Podobnie nie były oceniane w Agencji żadne produkty złożone zawierające kladrybinę.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Mavenclad 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, [redacted] Mavenclad 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, [redacted] Mavenclad 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Schemat dawkowania leków w programie	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji do leczenia kladrybiną w tabletkach	[Redacted]
Monitorowanie leczenia kladrybiną w tabletkach	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Mavenclad jest [Redacted] [Redacted] zgodnie z ChPL Mavenclad jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. multiple sclerosis, MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI). Należy tutaj zwrócić uwagę, że proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia kladrybiną w ramach programu lekowego są

(patrz Rozdz. 8 AWA).

Kladrybina w postaci tabletek została zarejestrowana w leczeniu SM rok temu (Mavenclad rejestracja przez EMA 22.08.2017 r.), natomiast sama oceniana substancja, tylko że w innej postaci, tj. kladrybina w postaci roztworu do infuzji, jest stosowana w leczeniu białaczki i chłoniaków znacznie dłużej (np. Biodribin pierwsza rejestracja w 1997 r.).

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Mavenclad (kladrybina) będzie on finansowany w ramach [redacted] Biorąc pod uwagę zapisy ustawy refundacyjnej do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek *posiadający tę samą nazwę międzynarodową lub inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...)* przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności (art. 15 ust. 2).

[redacted] Zdaniem analityków Agencji [redacted] jest uzasadnione.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Mavenclad ma być dostępny w ramach programu lekowego. W świetle zapisów ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako lek wydawany bezpłatnie (Dz.U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

Instrument dzielenia ryzyka

[redacted] Analitycy Agencji nie mają uwag do struktury zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

Klasyfikacja

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remmitting MS*, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

- pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS*, PPMS)

Jest to forma SM dotycząca 10-15 % osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.

- wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive MS*, SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65 % osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.

- pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS)

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM 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. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w ciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania (...). „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej (...). Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy”.

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC. Szczegóły dotyczące tych skal przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale) EDSS	<p>Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia.</p> <p>Według skali:</p> <p>0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku);</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS</p> <p>1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż w jednym punkcie FS;</p> <p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, a bo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1);</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) a bo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p>

Nazwa skali	Opis skali
	<p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 a bo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela a bo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności lub obydwo ma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) MSFC</p>	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Rzut SM 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.

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prązków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. Evoked Potentials (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja Polmana et al.).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Epidemiologia

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie. SM 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. Wg danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. os., co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. Multiple Sclerosis International Federation), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM¹.

Rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie 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. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

Źródło: AWA Gilenya: OT4351.37.2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ (dane przekazane drogą mailową w dn. 17.08.2018 r.) w latach: 2015, 2016, 2017, 2018 (dane niepełne) odnotowano odpowiednio 45 268, 45 172, 45 390, 37 025 pacjentów w wieku ≥18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: G35 (Stwardnienie rozsiane).

Pacjentów z rozpoznaniem G35 leczonych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” było w latach 2015-2018 kolejno 8 691, 9 858, 11 195, 11 497.

Pacjentów z rozpoznaniem G35 leczonych w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się postaci stwardnienia rozsianego” było w latach 2015-2018 kolejno 789, 984, 1 107, 1 117.

¹ Oszacowania ze strony internetowej PTSR, dostęp: sierpień 2018 r.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej					
NFZ	Lata	2015	2016	2017	2018 (dane niepełne)*
	Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: G35 (stwardnienie rozsiane)	45 268	45 172	45 390	37 025
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: G35 leczonych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego”	8 691	9 858	11 195	11 497
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: G35 leczonych w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się postaci stwardnienia rozsianego”	789	984	1 107	1 117
	Liczba pacjentów leczonych w ramach I linii**	8 144	9 564	10 914	10 772
	Liczba pacjentów leczonych w ramach I linii, u których wystąpił 1 lub więcej rzutów choroby w ostatnim roku**	5 638	7 000	8 321	8 323
		1 244	1 418	1 467	1 397
		346	395	404	388
		30	37	46	43

* dane z sierpnia 2018 r.

**oszacowania własne na podstawie danych NFZ

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego		
Postać rzutowa stwardnienia rozsianego (RRMS):	niepowodzenie terapii lekami pierwszego rzutu*	szybko rozwijająca się ciężka postać stwardnienia rozsianego*
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 1500-2500 (Uwaga: obecnie nie wszyscy pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia terapii I rzutu otrzymują leczenie)	Ok. 550 (Uwaga: obecnie nie wszyscy pacjenci spełniający kryteria RES otrzymują leczenie)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 350	Ok. 150
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 30-50%	Ok. 20-30%

Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii		
Obecna liczba chorych w Polsce	1200	100
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	100-150	30-50
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	30% (300-400 pacjentów)	30%

* zgodnie z kryteriami przyjętymi w proponowanym projekcie programu lekowego

Z informacji przedstawionych przez ekspertów klinicznych, tj. danych dotyczących odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją oraz danych dotyczących liczby chorych w Polsce, wynika że liczebność populacji docelowej waha się od 370 do 1415 chorych (wartości oszacowane jako iloczyn odsetka osób i obecnej liczby chorych, z uwzględnieniem wartości min i max wskazanych przez ekspertów). Populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet wynosi od [] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego (patrz rozdz. 6.2). Biorąc pod uwagę wartości wskazane przez ekspertów oraz dane NFZ, można stwierdzić że populacja ta może być nieznacznie niedoszacowana. Należy jednak podkreślić, że dane uzyskane od ekspertów są szacunkami własnymi i mogą być przybliżone, natomiast dane NFZ dotyczą wszystkich pacjentów leczonych w danym programie lekowym, a wnioskowana technologia medyczna będzie stosowana tylko u części z nich. W związku z powyższym zasadnym wydaje się przyjęcie, że oszacowania wnioskodawcy są wiarygodne.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne: <https://ptneuro.pl/>
- American Academy of Neurology: <https://www.aan.com/>
- European Multiple Sclerosis Platform: <http://www.emsp.org/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- Association of British Neurologists: <https://www.theabn.org/>
- The Multiple Sclerosis Coalition: <http://ms-coalition.org/>
- Prescrire International: <http://www.prescrire.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis: <https://www.ectrims.eu/>

W dniu 09.08.2018 r. przeprowadzono przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stwardnienia rozsianego. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych, najbardziej aktualnych rekomendacjach (tj. opublikowanych w latach 2015-2018) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2016 (Polska) Konflikt interesów: bd.	<p><u>Rekomendacja dotycząca leczenia stwardnienia rozsianego.</u></p> <p>Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS).</p> <p>Zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności chorego to główny cel leczenia SM i z tego powodu należy je rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania.</p> <p>Leczenie modyfikujące zaleca się u chorych z aktywną postacią SM. Wiele danych wskazuje na to, że terapia jest najskuteczniejsza w pierwszych latach choroby, zanim dojdzie do utrwalonej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>niepełnosprawności. Leczenie powinni prowadzić lekarze z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem klinicznym w dziedzinie SM. Decyzje dotyczące leczenia muszą uwzględniać preferencje pacjenta.</i></p> <p><i>Leki modyfikujące przebieg SM dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii), do których zalicza się IFNβ, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, oraz leki drugiego wyboru (II linii): natalizumab, fingolimod, mitoksantron. Alemtuzumab jest kwalifikowany jako lek I linii przez Europejską Agencję Leków oraz jako lek III linii przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków.</i></p> <p><i>Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając leki drugiej linii dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES).</i></p> <p><i>Leki te cechują odmienny mechanizm działania i inna skuteczność kliniczna w hamowaniu postępu niepełnosprawności, przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa (...).</i></p> <p><i>Wymagane jest monitorowanie chorych, zwłaszcza pod kątem występowania reakcji skórnych powstających po licznych iniekcjach. W świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFNβ1a i IFNβ1b oraz GA powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy.</i></p> <p><i>Teryflunomid i fumaran dimetylu są lekami stosowanymi p.o., co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Są obecnie powszechnie stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM (...). U chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii (...). Wykonywanie badania MRI u chorych na SM zaleca się co 12 miesięcy w celu monitorowania postępu choroby, zwłaszcza w pierwszych latach jej trwania, oraz skuteczności stosowanego leczenia immunomodulującego.</i></p> <p><i>W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</i></p> <p><i>Jako leki II linii zaleca się fingolimod (p.o. w dawce 0,5 mg/dobę), natalizumab (i.v. w dawce 300 mg co 4 tygodnie), alemtuzumab (w dawce 12 mg/dobę przez 5 dni, a następnie, po 12 miesiącach, w tej samej dawce przez 3 dni) oraz mitoksantron (i.v. w dawce 12 mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m² powierzchni ciała).</i></p> <p><i>Ponadto fingolimod zaleca się jako lek pierwszego wyboru u chorych z agresywną postacią SM.</i></p> <p><i>W przypadku podwyższonego ryzyka rozwoju PML zaleca się badanie MRI co 3–6 miesięcy. Należy również rozważyć zamianę leku na inny lek II linii.</i></p> <p><i>W praktyce klinicznej jako lek II linii jest też stosowany alemtuzumab. Alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby.</i></p> <p><i>W leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM można stosować mitoksantron, podawany i.v. w dawce 12mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140mg/m².</i></p> <p><i>Dotychczas brakuje dowodów jednoznacznie wskazujących na możliwość zapobiegania konwersji postaci rzutowo-remisyjnej SM do wtórnie postępującej, choć nieliczne badania wskazują na jej opóźnienie.</i></p> <p><i>W rekomendacji nie odniesiono się do leczenia kladrybiną (wytyczne z 2016 roku).</i></p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>AAN 2018 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: (AAN ogranicza udział autorów z istotnym konfliktem interesów; szczegóły znajdują się na stronie internetowej: ann.com)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca stosowania DMD u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym.</u></p> <p>W aktywnej postaci MS zaleca się alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: B]. Terapia tymi lekami w podgrupie pacjentów z aktywną postacią MS okazała się bardziej skuteczna niż leczenie INF-β.</p> <p>W wytycznych wskazano na możliwość zalecenia stosowania azatiopryny lub kladrybiny u chorych z RRMS, którzy nie mają dostępu do zarejestrowanych DMD [siła zaleceń: C].</p> <p>W wytycznych wskazano, że istnieją dowody na korzyści zarówno ze stosowania kladrybiny podawanej doustnie jak i parenteralnie (pozajelitowo), aczkolwiek aktualnie dostępną jest kladrybina podawana pozajelitowo.</p> <p>Zaleca się rozważenie możliwości zmiany terapii z jednego DMD na inny DMD u chorych, którzy pomimo przestrzegania zaleceń (ang. <i>adherence</i>) oraz stosowania leczenia odpowiednio długo by uzyskać pełny efekt terapeutyczny, doświadczyli przynajmniej jednego rzutu choroby, dwóch lub</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>więcej nowych zmian w badaniu MRI lub postępującej niepełnosprawności po roku stosowania DMD [siła zaleceń: B].</p> <p>Siła zaleceń: A - najsilniejszy poziom zaleceń, bazujący na dowodach o wysokiej jakości, wymagający dużej korzyści i niskiego ryzyka B – zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść -ryzyko C – najniższy dopuszczalny poziom zaleceń AAN, przydatny w zakresie praktyki klinicznej</p>
<p>ECTRIMS EAN 2018 (Europa) Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 112 wytycznych)</p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca leczenia farmakologicznego chorych ze stwardnieniem rozsianym.</u></p> <p>W aktywnej postaci RRMS definiowanej na podstawie obrazu klinicznego lub/i badania MRI (aktywne zmiany wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego; nowe a bo wyraźnie powiększające się zmiany w sekwencji T2 oceniane co najmniej raz w roku) zaleca się wczesne leczenie DMD [siła zaleceń: silna rekomendacja].</p> <p>Rekomendowane jest zastosowanie dostępnych preparatów: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab i alemtuzumab. Przy wyborze leczenia istotne jest wzięcie pod uwagę: indywidualnych cech pacjenta oraz chorób współistniejących, ciężkości choroby, a także profilu bezpieczeństwa i dostępności leków [siła zaleceń: konsensus ekspertów].</p> <p>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. W wytycznych wymieniono alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: silna rekomendacja].</p> <p>Siła zaleceń: Poziom dowodów naukowych opisano zgodnie ze standardami GRADE. Siłę rekomendacji określono na: silną (strong), słabą (weak) oraz konsensus ekspertów (consensus statement).</p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: bd.</p>	<p><u>Rekomendacja na temat kladrybiny w tabletkach w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego</u> (oprócz rekomendacji uwzględniono informacje pochodzące bezpośrednio ze strony internetowej nice.org.uk).</p> <p>Leki modyfikujące przebieg choroby zalecane przez NICE to: alemtuzumab, INFβ i GA, kladrybina, fumaran dimetylu, fingolimod, natalizumab, okrelizumab, teryflunomid.</p> <p>Kladrybina w tabletkach rekomendowana jest jako opcja terapeutyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu leczenia DMD (ang. inadequate response), definiowanej jako przynajmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku i aktywne zmiany w obrazowaniu MRI (NICE 2017). <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>Prescrire 2018 (Francja) Konflikt interesów: bd</p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca kladrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego.</u></p> <p>Kladrybina w tabletkach nie jest rekomendowana w aktywnej postaci RRMS z uwagi na niewystarczające dowody skuteczności klinicznej, by uzasadnić poważne działania niepożądane leku, w tym infekcje i nowotwory².</p> <p>Rekomendacja opatrzona czerwoną ikonką „not acceptable” wskazującą, że oceniany lek ma potencjalne lub realne wady bez dowodów na korzyści.</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>

² W badaniach klinicznych nowotwory złośliwe obserwowano częściej u pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>MSC 2017 (USA) <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 1-2 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca stosowania DMD w stwardnieniu rozsianym.</u></p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia za pomocą DMD jak najszybciej po rozpoznaniu rzutowej lub pierwotnie postępującej postaci SM, niezależnie od wieku chorego; u osób z pierwszym zdarzeniem klinicznym i cechami MRI zgodnymi z SM, u których wykluczono inne możliwe przyczyny; u osób z postępującym SM, utrzymującymi się rzutami choroby i/lub wykazujący aktywność choroby.</p> <p>Do DMD ze wskazaniem rzutowa postać MS należą: daklizumab, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, fingolimod, teryflunomid, natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab, mitoksantron, przy czym alemtuzumab wskazywany jest jako terapia dla chorych z brakiem odpowiedzi na dwie lub więcej terapię MS.</p> <p>Kladrybina w tabletkach wymieniana jest wśród leków do stosowania off-label u chorych z RRMS³.</p>
<p>ABN 2015 (Wielka Brytania) <i>Konflikt interesów: (szczegóły związane z listą sponsorów ABN zawarto na str. 227 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca zalecanego przepisywania DMD w stwardnieniu rozsianym.</u></p> <p>Leki modyfikujące przebieg choroby podzielono na dwie grupy pod względem ich skuteczności. Do kategorii pierwszej tj. leków o umiarkowanej skuteczności zaliczono: β-interferony (w tym pegylowany β-interferon), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Do kategorii drugiej – leków o wysokiej skuteczności zaliczono: alemtuzumab i natalizumab.</p> <p>U chorych z aktywną postacią RRMS (2 lub więcej rzutów choroby w ciągu ostatnich dwóch lat) zaleca się rozważenie rozpoczęcia leczenia preparatami modyfikującymi przebieg choroby (DMD). Leczenie rozpoczyna się od leków z kategorii 1, przy czym za najskuteczniejsze w tej grupie uważa się fumaran dimetylu oraz fingolimod (jako zaletę uznano doustne podanie preparatów).</p> <p>U chorych z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia (≥ 1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku, oraz ≥ 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub ≥ 9 zmian w sekwencji T2 w obrazie MRI głowy) interferonem β lub octanem glatirameru zaleca się jeden z leków z kategorii drugiej - alemtuzumab lub natalizumab (porównanie pośrednie wskazuje, że charakteryzują się one podobną skutecznością).</p> <p>Zaleca się rozważyć zaprzestanie leczenia DMD w sytuacjach: występowania znaczących działań niepożądanych; rozwoju nierzutowej, wtórnie postępującej postaci MS (SPMS).</p> <p>W rekomendacji nie odniesiono się do leczenia kladrybiną (wytyczne z 2015 roku).</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>

DMD - leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Disease Modifying Drugs*); **GA** - Octan glatirameru (z ang. *Glatiramer Acetate*); IFN β 1a - interferon beta-1a; IFN β 1b - interferon beta-1b; **MRI** - Obrazowanie rezonansem magnetycznym (z ang. *Magnetic Resonance Imaging*); **RES** – postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (z ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*); **PML** - Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (z ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*); **RRMS** - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*); **SM** - stwardnienie rozsiane (z łac. *Sclerosis Multiplex*); **SOT** - postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie (z ang. *Suboptimally Treated Multiple Sclerosis*); **SPMS** - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*).

Głównym celem leczenia SM 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: IFN β , GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, natomiast leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: natalizumab, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab.

DMD dzielone są na dwie grupy biorąc pod uwagę ich skuteczność. Do leków o umiarkowanej skuteczności zaliczają się β -interferony (w tym pegylowany β -interferon), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Rekomendacje podkreślają przy tym znaczenie możliwości stosowania doustnych postaci leków: fumaranu dimetylu oraz fingolimodu. Natomiast wśród leków o wysokiej skuteczności wytyczne wymieniają alemtuzumab i natalizumab (ABN 2015).

W aktywnej postaci RRMS (tj. aktywne zmiany wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego; nowe albo wyraźnie powiększające się zmiany w sekwencji T2 oceniane co najmniej raz w roku) 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.

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

³ USA Mavenclad nie jest zarejestrowany (trwa proces rejestracyjny leku)

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 rozwijająca 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 leczenia DMD (ang. inadequate response), definiowanej jako przynajmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku i aktywne zmiany w obrazowaniu MRI (NICE 2017).

Wytyczne z USA wymieniają **kladrybinę** wśród leków do stosowania off-label (MSC 2017) lub u chorych z RRMS, którzy nie mają dostępu do zarejestrowanych DMD (AAN 2018).

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. Natomiast w rekomendacji MSC 2017 wskazano, że w metaanalizie badań III fazy dotyczących terapii DMD w MS oraz badaniu III fazy dla kladrybiny, nie odnaleziono dowodów na wzrost ryzyka występowania raka związanego ze stosowaniem kladrybiny.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano dwie opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr M. Adamczyk-Sowa Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii SPSK Nr 1 im. Prof. S. Szyszko ŚUM	Prof. H. Bartosik-Psujek KW w dziedzinie neurologii
Postać rzutowa stwardnienia rozsianego (RRMS) – niepowodzenie terapii innymi lekami pierwszego rzutu		
Interwencja stosowana obecnie	Gilenya (ok. 75-85%) Tysabri (ok. 15%)	Gilenya (65%) Natalizumab (35%)
Interwencje najtańsze	Gilenya	-
Interwencje najskuteczniejsze	Tysabri	-
Postać rzutowa stwardnienia rozsianego (RRMS) – szybko rozwijająca się ciężka postać stwardnienia rozsianego		
Interwencja stosowana obecnie	Gilenya (ok. 15%) Tysabri (ok. 70%) Lemtrada (ok.1%)	Natalizumab (90%) Lemtrada (10%)
Interwencje najtańsze	Gilenya	-
Interwencje najskuteczniejsze	Lemtrada	-

Gilenya (fingolimod), Tysabri (natalizumab), Lemtrada (alemtuzumab)

W opinii, w zakresie problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii, Dr Adamczyk-Sowa wskazała na fakt, że ze względu na mechanizm działania potencjalnym problemem może być spadek liczby limfocytów, który może uniemożliwić podanie kolejnej dawki leku w 2 roku leczenia. Ponadto prof. Bartosik-Psujek ze względu na bezpieczeństwo pacjenta (możliwość wystąpienia limfopenii) proponuje częstsze oznaczanie morfologii tj. co 3 m-ce.

W kontekście rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu, eksperci wymienili:

- zmiany zapisów programów lekowych umożliwiające personalizację leczenia chorych z SM – dobór właściwej terapii dla konkretnego pacjenta, zamiast przyporządkowania terapii do linii leczenia. SM jest heterogenną fenotypowo jednostką chorobową – każdy pacjent ma nieco odmienną postać i przebieg choroby. U każdego chorego terapia powinna być dobierana indywidualnie biorąc pod uwagę czynniki prognostyczne,*

- b) [redacted] (szczegóły w uwagach do programu lekowego rozdz. 8 AWA),
- c) obecnie dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z SM wymagają od lekarzy neurologów dużego doświadczenia i wiedzy w tym zakresie. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach posiadających obydwa programy leczenia SM ze względu na możliwość dostosowania najbardziej skutecznej terapii do pacjenta we właściwym czasie,
- [redacted]
- e) aktualnie jest pilna potrzeba, aby połączyć dwa programy leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B.46) w jeden program o spójnych kryteriach zgodnych z ChPL każdego leku. Wówczas wybór leku przy rozpoczynaniu leczenia i w razie nieskuteczności oparty będzie o aktywność choroby i wskazanie z ChPL,
- f) należy wprowadzić nowe leki już zarejestrowane w omawianym wskazaniu (cladrybina, ocrelizumab) Umożliwi to indywidualne dobieranie leku dla pacjenta w zależności od aktywności choroby oraz innych czynników zdrowotnych i psychospołecznych.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2018.67), obecnie w analizowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są dwa programy lekowe.

Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (B.29) obejmuje następujące substancje czynne: alemtuzumabum, dimethylis fumaras, glatirameri acetatas, interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, peginterferonum beta-1a, teriflunomidum.

Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” B.46 dotyczy leczenia substancjami czynnymi: natalizumabum oraz fingolimodum.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (B.29)								
Alemtuzumabum	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	5909991088156	32270,40	33883,92	33883,92	bezpłatny	0
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	0646520415445	1216,08	1276,88	1276,88	bezpłatny	0
	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	0646520415452	4867,56	5110,94	5110,94	bezpłatny	0
Glatirameri acetatas	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)	5909990017065	3780,00	3969,00	2976,75	bezpłatny	0
	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	5909991216382	3510,00	3685,50	2551,50	bezpłatny	0
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	5909991282882	2835,00	2976,75	2976,75	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	5909991353926	2430,00	2551,50	2551,50	bezpłatny	0
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	5909990008148	3402,00	3572,10	3572,10	bezpłatny	0
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407	3402,00	3572,10	3572,10	bezpłatny	0
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934	4004,99	4205,24	4205,24	bezpłatny	0
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	4004,99	4205,24	4205,24	bezpłatny	0
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	5909990619375	2727,00	2863,35	2863,35	bezpłatny	0
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	0646520442274	3572,10	3750,71	3750,71	bezpłatny	0
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	0646520442113	3572,10	3750,71	3750,71	bezpłatny	0
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	0646520441970	3572,10	3750,71	2355,45	bezpłatny	0
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	0646520437201	3572,10	3750,71	2355,45	bezpłatny	0
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powł., 14 mg	28 tabl.	5909991088170	3160,32	3318,34	3318,34	bezpłatny	0
Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” B.46								
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	5909990856480	6789,42	7128,89	7128,89	bezpłatny	0
Natalizumabum	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	6367,68	6686,06	6686,06	bezpłatny	0

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż rzeczywista wartość refundacji programu lekowego B29 Leczenie stwardnienia rozsianego wyniosła w 2017 roku niespełna 251 mln zł. Z kolei wydatki związane z programem B46 - Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się postaci stwardnienia rozsianego w 2017 roku wyniosły ponad 71 mln zł.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, placebo</p>	<p><i>W polskich warunkach dostępne są dwa programy lekowe dla pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego. W obrębie preparatów refundowanych w ramach programów lekowych wyróżnia się: interferon beta, peginterferonu beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, alemtuzumab, natalizumab i fingolimod.</i></p> <p>[Redacted]</p>	<p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy.</p> <p>Wymienione technologie stanowią aktualną praktykę medyczną w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Podejście jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej oraz opinią eksperta.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem raportu jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach (MAVENCLAD®) w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) o dużej aktywności (HDA, ang. high disease activity), stosowanej w ramach programu lekowego.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową dla leku MAVENCLAD® definiują kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. [REDACTED] o dużej aktywności choroby – HDA: [REDACTED]	Zgodnie z ChPL Mavenclad populację docelową stanowią pacjenci z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) o dużej aktywności, jest to też populacja docelowa przeglądu systematycznego. Tymczasem populacja określona zapisami projektu programu lekowego różni się od populacji z RRMS o dużej aktywności definiowanej przez ChPL i przegląd systematyczny (AKL Rozdz. 2.1.3) [REDACTED]
Interwencja	Kladrybina w tabletkach, dawkowanie zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego: dawka całkowita to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w tabletkach w roku 3 i 4. [CLA]	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo [PBO] • octan glatirameru 20 lub 40 mg sc 1 × dziennie [GA] • interferon beta-1a 30 µg raz/tydzień i.m. [IFN B1a 30] lub 44 µg 3 razy/tydzień s.c. [IFN B1a 44] • interferon beta-1b 250 µg co drugi dzień s.c. [IFN B1b 250] • peginterferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie s.c. [pegIFN B1a 125] • alemtuzumab 12 mg 1 × dziennie i.v., 2 kursy co 12 miesięcy [ALE] • natalizumab 300 mg iv. co 4 tygodnie [NAT] • fingolimod 0,5 mg 1 × dziennie p.o. [FIN] • teryflunomid 14 mg 1 × dziennie p.o. [TER] • fumaran dimetylu 240 mg 2 × dziennie [DMF] 	Duża liczba komparatorów, wynika z tego, że kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [REDACTED]

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • roczny wskaźnik rzutów (ARR), • brak cech klinicznych i rezonansowych aktywności choroby (NEDA), • pacjenci wolni od rzutów, • czas do pierwszego rzutu, • brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS (w okresie 3- i 6 miesięcy), • aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI, • utrata objętości tkanki mózgowej, • konieczność leczenia ratunkowego, • jakość życia (PROs), • zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności, • bezpieczeństwo. 	
Typ badań	<p>Kladrybina w tabletkach: Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT;</p> <p>Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego, oceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT.</p>	
Inne kryteria	Brak	

* Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej tj. MEDLINE przez PubMed, EmBase przez Elsevier, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Jako datę wyszukiwania podano 4.06.2018 r.

W procesie wyszukiwania korzystano także z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, rejestrów badań klinicznych *National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*), a także przesłano zapytanie do firmy Merck celem identyfikacji nieopublikowanych badań.

Ponadto przeszukiwano doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 5.06.2018 r., konferencje z lat 2011-2018): Annual Meeting - American Academy of Neurology – z lat 2013-2018; Congress of EFNS (Joint Congress of European Neurology w 2014): z lat 2010-2014; Congress of the European Academy of Neurology: z lat 2015-2017; ACTRIMS/ECTRMS Joint Congress: z lat 2011, 2014 oraz 2017; European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis – do 2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe interwencji – cladribine) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów i jednostki chorobowej. Przeszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 11.07.2018 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

1. Badania dotyczące kladrybiny

a) CLA vs PBO

- 1 badanie RCT CLARITY (Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Cook 2011, Comi 2013, Ali 2012, De Stefa-no 2018, Afolabi 2017, Giovannoni 2018, Rammohan 2012 oraz doniesienie konferencyjne Cook 2016);
- faza wydłużona badania CLARITY EXTENSION (Giovannoni 2017, Comi 2018 oraz doniesienia konferencyjne Comi 2016)

b) CLA vs NAT, FING, IFN B1a 44

- badanie bez randomizacji Kalincik 2017

2. Badania dotyczące aktywnych komparatorów wykorzystane do porównania pośredniego (42 badania RCT)

a) GA

- GA vs PBO: *Bornstein 1987, Copolymer 1* (publikacje *Johnson 1995* oraz *Johnson 1998*), *ECGT* (European and Canadian Glatiramer trial, publikacja *Comi 2001*), *GALA* (publikacja *Khan 2013*), *Boiko 2018*, *GATE* (publikacja *Cohen 2015*);
- GA vs DMF vs PBO: *CONFIRM* (publikacja *Fox 2012*);

b) IFN B1a

- IFN B1a 30 vs PBO: próby *BRAVO* (publikacja *Vollmer 2014*), *Kappos 2011*, *MSCRG* (publikacje *Jacobs 1995*, *Jacobs 1996*);
- IFN B1a 30 vs GA: *CombiRx* (publikacje *Lindsey 2012* oraz *Lublin 2013*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA: *Calabrese 2012*;
- IFN B1a 44 vs GA: *REGARD* (publikacja *Mikol 2008*);
- IFN B1a IFN B1b 250 vs PBO: *IFNB MS* (*Duquette 1993*, *IFNB MS 1995*), *Knobler 1993*, *Wroe 2005*;
- IFN B1a 44 vs PBO: próby *IMPROVE* (publikacje *de Stefano 2010*, *de Stefano 2012*) oraz *PRISMS* (publikacja *Ebers 1998*);
- IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: *INCOMIN* (*Durelli 2002*), *Stępień 2013*;
- IFN B1a 44 vs IFN B1b 250: *REFORMS* (*Singer 2012*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30: badania *EVIDENCE* (publikacje *Schwid 2005* oraz *Schwid 2007*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: *Etamadifar 2006*, *Mokhber 2014* (*Mokhber 2014*, *Mokhber 2015*);

b) IFN B1b

- IFN B1b 250 vs GA: badanie *BECOME* (publikacja *Cadavid 2009*), *BEYOND* (publikacja *O'Connor 2009*);

c) pegIFN B1a

- pegIFN B1a 125 vs PBO: *ADVANCE* (*Calabresi 2014a*, *Arnold 2014*);

d) NAT

- NAT vs PBO: próby *AFFIRM* (publikacje *Polman 2006*, *Phillips 2011* i *Hutchinson 2009*) oraz *Saida 2017* (publikacje *Saida 2017* oraz *Saida 2017a*);

e) FIN

- FIN vs PBO: próby *FREEDOMS* (publikacje *Kappos 2010, Devonshire 2012*), *FREEDOMS II* (publikacja *Calabresi 2014*, dodatkowo publikacje *Derfuss 2015* oraz *Kappos 2016* oraz doniesienia konferencyjne *Bergvall 2014* i *Bergvall 2014a* przedstawiające połączone wyniki obu prób *FREEDOMS*) oraz *Saida 2012*;
- FIN vs IFN B1a 30: badanie *TRANSFORMS* (publikacje *Cohen 2010, Cohen 2013*);
- FIN vs IFN B1b 250: badanie *GOLDEN* (publikacja *Comi 2017*);

f) ALE

- ALE vs IFN B1a 44: *CAMMSS223* (publikacja *Coles 2008*, doniesienie konferencyjne *Wingerchuk 2010*), *CARE-MS I* (publikacja *Cohen 2012*, doniesienie konferencyjne *Krieger 2014*), *CARE-MS II* (publikacja *Coles 2012*, doniesienie konferencyjne *Confavreux 2012*).

g) DMF

- DMF vs PBO: *DEFINE* (publikacja *Gold 2012*);

h) TER

- TER vs PBO: *O'Connor 2006*, *TEMSSO* (publikacja *O'Connor 2011*), *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*);
- TER vs IFN B1a 44: *TENERE* (publikacja *Vermersch 2014*).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dotyczących kladrybiny (CLA) włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CLARITY (<i>Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Cook 2011, Comi 2013, De Stefano 2018, Giovannoni 2018, NCT00213135</i>) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Serono	- wieloośrodkowe - trójramienne - randomizowane - podwójnie zaślepienie - hipoteza <i>superiority</i> - okres obserwacji: 96 tyg. Grupa A: CLA 3,5 mg/kg m.c. Grupa B: PBO (w badaniu była też trzecia grupa CLA 5,25 mg/kg m.c., nieuwzględniona w niniejszej analizie ze względu na dawkowanie CLA odmienne niż w ChPL)	<u>Kryteria włączenia:</u> • Zdiagnozowane RRMS wg kryteriów McDonald'a z 2001 • Zmiany chorobowe widoczne w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas'a • ≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania • $\leq 5,5$ pkt w EDSS • ≥ 3 mies. okresu wypłukiwania (washout) przed rozpoczęciem badania w przypadku stosowania DMD dla SM Kryteria włączenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011: • Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez kobiety (z wyjątkiem kobiet w wieku pomenopauzalnym lub chirurgicznie wysterylizowanych) • Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez mężczyzn w celu uniknięcia zapłodnienia partnerek <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Niepowodzenie ≥ 2 DMD z powodu braku skuteczności • Terapia immunosupresyjna w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania • Terapia oparta na cytokinach, immunoglobulinach iv, plazmafereza w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania • Liczba płytek krwi lub neutrofilii poniżej DGN oraz liczba leukocytów równa połowie DGN w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania • Zaburzenia, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, w tym choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV	<u>Pierwszorzędowe:</u> • Wskaźnik rzutów (z ang. relapse rate) w okresie 96 tygodni, def. jako zwiększenie wyniku o ≥ 2 pkt w skali EDSS w zakresie ≥ 1 z 8 układów funkcjonalnych lub zwiększenie wyniku o 1 pkt w zakresie ≥ 2 układów funkcjonalnych (z wyłączeniem zmian funkcji poznawczych lub czynności pęcherza lub jelit); zmiana trwająca ≥ 24 h bez jednoczesnego występowania gorączki, poprzedzona ≥ 30 dniami klinicznej stabilności lub poprawy; wskaźnik przeliczony na rok – ARR <u>Drugorzędowe i dodatkowe:</u> • Odsetek pacjentów bez rzutów przez okres 96 tygodni • Czas do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS, def. jako wzrost o 1 pkt lub o 1,5 pkt jeśli wynik na początku badania wynosił 0 • Czas do pierwszego rzutu • Odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej (z ang. rescue therapy)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Rzut choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania Kryteria wykluczenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011: Kobiety w ciąży lub karmiące piersią Nowotwór złośliwy w wywiadzie Utrzymująca się niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub trombocytopenia po stosowaniu terapii immunosupresyjnej w wywiadzie Nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych 28 dni przed włączeniem do badania Choroba immunologiczna, która mogła mieć wpływ na profil bezpieczeństwa i skuteczności CLA Zaburzone funkcje immunologiczne Infekcja w czasie skryningu <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 433 Grupa B: 437</p>	<ul style="list-style-type: none"> Średnia liczba zmian T1 Gd+, średnia liczba aktywnych zmian T2, średnia liczba zmian CU na pacjenta na skan w okresie 96 tyg.; pokrywające się nowe zmiany w dwóch modalnościach obrazowania (T1 i T2-zależnym) nie były liczone podwójnie NEDA (z ang. no evidence of disease activity) – brak rzutów i 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS oraz brak nowych zmian T1 Gd+ i aktywnych zmian w obrazie T2-zależnym PBVC/y – roczna procentowa zmiana objętości mózgu Ocena bezpieczeństwa - TRAEs
<p>CLARITY EXTENSION (Giovannoni 2017, Comi 2018; NCT00641537) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Serono</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe pięcioramienne randomizowane podwójnie zaślepienie hipoteza <i>superiority</i> okres obserwacji: 96 tyg.+ 24 tyg. SUPP (supplemental follow-up) Grupa A: CLA/PBO - CLA 3,5 mg/kg m.c. w CLARITY, PBO w CLARITY EXTENSION, Grupa B: PBO/CLA - PBO w CLARITY, CLA 3,5 mg/kg m.c. w CLARITY EXTENSION (w badaniu była też trzy inne grupy nieuwzględnione w niniejszej analizie ze względu na dawkowanie CLA odmienne niż w ChPL) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ukończenie 2-letniego badania CLARITY Liczba limfocytów oraz inne parametry hematologiczne w normie na 28 dni przed pierwszą zaplanowaną dawką: Stężenie hemoglobiny: 11,6-16,2 g/dl Stężenie leukocytów: 4,1-12,3 × 10³ komórek/μl Bezwzględna liczba limfocytów: 1,02-3,36 × 10³ komórek/μl Bezwzględna liczba neutrofilii: 2,03-8,36 × 10³ komórek/μl Stężenie płytek krwi: 140-450 × 10³μl <p>możliwe było powtórne wykonanie testu w ciągu 1-2 tygodni, jeśli wszystkie parametry hematologiczne były w normie wymagane było ponowne potwierdzenie tych wyników przed pierwszym dniem badania. Jeśli wynik jakiegokolwiek parametru hematologicznego był nieprawidłowy, możliwe było ponowne (ostatnie) wykonanie testu, który ostatecznie decydował o włączeniu (w przypadku prawidłowych wyników) lub wyłączeniu z badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> zaprzestanie przyjmowania w czasie przerwy pomiędzy badaniami CLARITY i CLARITY Extension DMD (INF β, GA) na \geq 3 miesiące przed pierwszą planowaną dawką warunki kontynuacji badania w drugim roku i przyjęcia przypisanych dawek w 48 i 52 tygodniu: wyniki testów hematologicznych w 44 tyg. badania mieszczące się w granicach LLN stopnia 1 wg CTCAE i poniżej: stężenie hemoglobiny: \leq 10,0 g/dl liczba leukocytów: \leq 3000/μl liczba limfocytów: \leq 800/μl liczba neutrofilii: \leq 1500/μl liczba płytek krwi : 75000/μl <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nieukończenie badania CLARITY dyskwalifikowało uczestnictwo w randomizacji do badania CLARITY EXTENSION i</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik k rzutów (ARR, z ang. annualized relapse rate) w okresie 120 tygodni, def. jako zwiększenie wyniku o \geq 2 pkty w skali EDSS w zakresie \geq 1 z 8 układów funkcjonalnych lub zwiększenie wyn ku o 1 pkt w zakresie \geq 2 układów funkcjonalnych (z wyłączeniem zmian funkcji poznawczych lub czynności pęcherza lub jelit); zmiana trwająca \geq 24 h bez jednoczesnego występowania gorączki, poprzedzona \geq 30 dniami klinicznej stabilności lub poprawy; wskaźnik przeliczony na rok; rzuty występujące w przerwie pomiędzy CLARITY a Extension nie były brane przez badaczy pod uwagę Odsetek pacjentów bez rzutów Czas do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS, def. jako wzrost w stosunku do wyn ku na początku badania o: dane z suplementu do publikacji Giovannoni 2017 1,5 pkt jeśli wyn k na początku badania wynosił 0 \geq 1 jeśli wyn k na początku badania wynosił \geq0,5 i \leq 4,5 0,5 jeśli wynik na początku badania wynosił \geq 5,0 Czas do pierwszego rzutu Ocena bezpieczeństwa – częstość występowania TRAEs i SAEs

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		przyjmowanie leku, dane tych pacjentów brane były pod uwagę jedynie w ocenie bezpieczeństwa (populacje SAFEUP)	
<p>Kalincik 2017 <u>Źródło finansowania:</u> National Health and Medical Research Council of Australia, stowarzyszenia lekarskie</p>	retrospektywne badanie bez randomizacji z dopasowaniem grup na podstawie miary prawdopodobieństwa (ang. <i>propensity-score matched analysis</i>), przeprowadzone na podstawie rejestru chorych ze stwierdzeniem rozсіяnym (MSBase); CLA: podawana doustnie (tabletki) w dawce 3,5 mg/kg dawki skumulowanej ^a FIN: podawany doustnie (tabletki) w dawce 0,5 mg/dzień NAT: podawany dożylnie w dawce 300 µg co 4 tygodnie IFN B1a 44: podawany podskórnym w dawce 44 µg 3 razy w tygodniu	<ul style="list-style-type: none"> • Rzutowa postać SM^b • Ekspozycja na jeden z analizowanych leków • ≥ 1 rok ciągłego leczenia danym lekiem w monoterapii • Brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem, mitoksantronem, rytuksymabem, wcześniejszego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych • Minimalny okres obserwacji – 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia oraz 2 wyniki oceny niepełnosprawności w odstępie ≥ 6 miesięcy, przy czym jeden z nich musiał być wykonany w trakcie leczenia • Dostępne dane odnośnie: płci, wieku, daty wystąpienia pierwszych objawów SM, daty rzutów choroby, rodzaj SM oraz wynik oceny niepełnosprawności w momencie podjęcia leczenia (rok przed leczeniem + 1 miesiąc po rozpoczęciu) <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie przedstawiono <u>Liczba pacjentów:</u> CLA vs FIN: N = 32 vs N = 258 CLA vs NAT: N = 26 vs N = 174 CLA vs IFN B1a 44: N = 22 vs N = 167	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych wolnych od rzutu choroby • czas do wystąpienia rzutu choroby • czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS • prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS

^a w badaniu Kalincik 2017 oceny wyników dokonano w pierwszym roku po otrzymaniu pierwszej dawki CLA czyli przed osiągnięciem skumulowanego poziomu 3,5 mg/kg m/c.

^b w badaniu Kalincik 2017 większość włączonych pacjentów miała RRSM (od 75% do 90% w zależności od grupy), pozostali pacjenci: SPSM (szczegóły Rozdz. 6.2.2 AKL wnioskodawcy)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 16.8 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, tj. badania dotyczące komparatorów, zostały opisane w rozdziale 7.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (Rozdz. 14 AKL):

Ograniczenia badania CLARITY:

1. Badanie CLARITY zostało przeprowadzone w ogólnej populacji pacjentów z RRMS, ocena w podgrupach o dużej aktywności nie była predefiniowana w protokole. Podgrupy HDA, RES i SOT w badaniu CLARITY były wyróżnione post-hoc, w związku z czym liczebność tych podgrup stanowiła tylko niewielką część całej włączonej populacji (odpowiednio 33%, 10% i 5%); prawdopodobnie chorych spełniających kryteria tak zdefiniowanych podgrup było w badaniu CLARITY więcej, jednak nie byli możliwi do zidentyfikowania;
2. Wyniki w różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności były dostępne w publikacjach do badania CLARITY, natomiast większość wyników dla populacji HDA pochodziła z materiałów NICE, należy jednak pokreślić, że w każdym przypadku wyniki w populacji o dużej aktywności bez względu na definicję wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. Pozwoliło to agencji NICE wydać rekomendacje w ściślej definiowanych podgrupach RES i SOT bazując głównie na wynikach w ogólnej populacji HDA oraz ogólnej populacji RRMS w badaniu CLARITY;
3. Ocena w 4-letnim okresie obserwacji obejmująca zastosowanie krótkich cykli leczenia w dwóch pierwszych latach i kolejne dwa lata obserwacji bez leczenia możliwa była dzięki wynikom badania CLARITY EXTENSION. Nie była możliwa ocena w ostatnich dwóch latach w porównaniu z grupą niestosującą wcześniej leczenia kladrybiną w tabletkach, jedynie odniesienie wyników chorych obserwowanych po pierwszych dwóch cyklach do grupy kontynuującej leczenie lub je

rozpoczynających. Dostępne porównania umożliwiły jednak wykazanie, że w grupie poddanej obserwacji po dwóch latach leczenia skuteczność kladrybiny w tabletkach nie jest różna od grupy kontynuującej leczenie lub je rozpoczynającej, a postępowanie takie zapewnia lepsze bezpieczeństwo. Niemniej w ten sposób potwierdzono utrzymywanie się efektu terapeutycznego w kolejnych dwóch latach obserwacji.

Ograniczenia badań bez randomizacji

4. próba Kalincik 2017 oceniała pacjentów jedynie w pierwszym roku po otrzymaniu pierwszej dawki leku – oznacza to, że w przypadku kladrybiny w tabletkach ocenę wykonano przed podaniem drugiej dawki, więc nie osiągnęła ona skumulowanego poziomu 3,5 mg/kg. W związku z tym, analizę należy traktować jako konserwatywną i mieć na uwadze niepełny potencjał leczniczy kladrybiny w tabletkach w pierwszym roku leczenia przy porównaniu wyników z ocenianymi komparatorami.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Populacja badania CLARITY różni się od potencjalnej populacji polskiej wiekiem pacjentów. W badaniu CLARITY średnia wieku włączanych pacjentów wynosiła 38-39 lat, natomiast wg danych NFZ w Polsce średni wiek pacjentów z rozpoznaniem G35 (Stwardnienie rozsiane) wynosi ok. 49 lat. Może mieć to pewien wpływ na przełożenie wyników otrzymanych w badaniu CLARITY na warunki polskie, niemniej jednak wydaje się, że kladrybina jest skuteczna niezależnie od wieku pacjentów. W retrospektywnej analizie post-hoc badania CLARITY wykonanej dla populacji ≤50 r.ż. i >50 r.ż. (abstrakt konferencyjny Giovannoni 2018b) wykazano, że CLA zmniejsza ryzyko wystąpienia rzutu w porównaniu do PBO odpowiednio o 59% i 52%. W obu subpopulacjach obserwowana była statystycznie istotna poprawa względem PBO w zakresie obrazowania MRI.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdz. 14 AKL):

Ograniczenia porównania pośredniego:

1. Nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiających bezpośrednio, najbardziej wiarygodne porównanie kladrybiny w tabletkach z wybranymi komparatorami, przez co konieczne było wykonanie porównania pośredniego. Odnaleziono badanie bez randomizacji Kalincik 2017, w którym na podstawie dopasowywanych par rekordów porównywano kladrybinę z natalizumabem i fingolimodem, przy czym w badaniu uczestniczyli też pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby, a także nie można było wyróżnić wyników w podgrupie z dużą aktywnością choroby, przez co wnioskowanie w populacji docelowej jest utrudnione.
2. Wyniki raportu powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu szeregu ograniczeń, podobnie jak w przypadku prostej metaanalizy badań head-to-head, metaanaliza sieciowa jest wykonywana przy założeniach podobieństwa badań w celu wygenerowania wymiernych efektów leczenia. Badania włączone do porównania były opublikowane na przestrzeni 22 lat (1995 do 2017), co ograniczało możliwość wnioskowania o podobieństwie badań: 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 w ogóle brak leczenia) oraz definicji punktów końcowych;
3. Obecność małej liczby badań lub badań oceniających małą liczebność populacji mogą zaburzać wyniki metaanalizy sieciowej (słaba zbieżność modelu), co przekłada się na szerokie przedziały wiarygodności wokół szacowanych wartości, utrudniające interpretację wyników;
4. Wystąpiły niewielkie różnice w definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności w skali EDSS (3mCDP i 6mCDP);
5. W analizach uwzględniono dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny – wykonano adaptację oraz aktualizację szerszej NMA przeprowadzonej przez Zleceniodawcę na potrzeby wniosku dla NICE, która w części została następnie opublikowana w formie przeglądu systematycznego Siddiqui 2017;
6. Dane dotyczące populacji chorych z HDA były ograniczone, ponieważ nie w każdym z badań prezentowano wyniki w takiej populacji. W badaniu CLARITY populacja HDA składała się z dwóch definicji: SOT i HRA i chorzy spełniający kryteria jednej z podgrup byli kwalifikowani ogółem do grupy

HDA. Żadne z badań dla komparatorów nie spełniało łącznie kryteriów definicji podgrupy SOT i HRA, więc populacja HDA z badania CLARITY była szersza niż w pozostałych badaniach;

7. Dane dla podgrup RES i SOT były bardzo ograniczone – dla podgrupy SOT możliwe było wykonanie porównania pośredniego tylko dla oceny ARR;
8. Brak możliwości porównania bezpieczeństwa poszczególnych leków pod względem specyficznych zdarzeń niepożądanych, np. w przypadku leków podawanych pozajelitowo (alemtuzumab, natalizumab, interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid) występują zdarzenia niepożądane związane ze sposobem i miejscem podania leku (np. ból, zaczerwienienia, wylewy krwawe, obrzęki), których w przypadku leków podawanych doustnie (kladrybina, fingolimod, fumaran dimetylu, teryflunomid) nie należy oczekiwać;
9. Należy zaznaczyć, że w zależności od populacji chorych z różnie definiowaną dużą aktywnością choroby [HDA] dla porównania z kladrybiną w tabletkach powinno się przyjąć inne komparatory – np. ocenę dla populacji RES wykonać tylko dla porównania z ALE, FIN i NAT; SOT [redacted] z NAT i FIN, a SOT [redacted] z interferonem beta, pegylovanym interferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem. Ze względu jednak na brak jednej, powszechnie obowiązującej definicji poszczególnych subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby oraz ograniczone dane, w ramach komparatorów dla wnioskowanej interwencji ocenie poddano wszystkie leki stosowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego (które w różnych podgrupach [sytuacjach klinicznych] może zastępować kladrybina w tabletkach), analizując wyniki zarówno w populacji ITT jak i we wszystkich dostępnych podgrupach o dużej aktywności choroby, w zależności od dostępności danych klinicznych, wykonując w ten sposób szeroką analizę wrażliwości.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego dla limfopenii, jednego z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY, które w badaniu CLARITY EXTENSION uznane zostało za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania. W badaniu CLARITY limfopenia wystąpiła u 21,6% pacjentów z grupy CLA (dla porównania w grupie PBO u 1,8%) i choć wyniki badania CLARITY EXTENSION wskazują, że z czasem poziom limfocytów u większości pacjentów ulega normalizacji (grupa CLA/PBO 9,2%) to jest to zdarzenie niepożądane niezwykle istotne w kontekście mechanizmu działania kladrybiny.
2. Na wyniki porównania pośredniego pewien wpływ mogą mieć różnice w wyjściowym stanie sprawności pacjentów, tj. wyjściowe wartości EDSS, które później mogą przekładać się na wyniki dotyczące postępu niepełnosprawności w badaniach dotyczących poszczególnych DMDs (Wang 2017). Z tym, że w przypadku kladrybiny wydaje się, że wykazuje ona skuteczność niezależnie od wyjściowego EDSS pacjentów. Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Giovannoni 2018a, w którym oceniano łączną populację badań CLARITY i ONWARD (N=1067), u pacjentów z wyjściowym EDSS \geq 3,5 kladrybina zmniejszała wartość ARR (ocenianego po 96 tyg.) o 53% względem PBO (0,17 vs 0,36, $p<0,0001$), a u pacjentów z wyjściowym EDSS \leq 3,0 – o 60% (0,13 vs 0,33, $p<0,001$). Różnica między subpopulacjami EDSS nie była istotna statystycznie i zdaniem autorów abstraktu CLA jest skuteczna w leczeniu pacjentów z RRMS, w tym u pacjentów z wyższymi wartościami EDSS.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Definicje populacji



PORÓWANIE CLA vs PBO

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W badaniu CLARITY liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** AWA).

W publikacjach dotyczących bezpośrednio badania CLARITY nie przedstawiono informacji odnośnie wyników oceny jakości życia. Dane odnośnie jakości życia przedstawiono w publikacji *Afolabi 2017*. Analiza wykonana w ramach publikacji była niezależną oceną jakości życia z badania CLARITY – autorzy zwrócili się do EMA o udostępnienie wyników tego badania w ramach publicznego dostępu do informacji. Uzyskane surowe wyniki odnośnie jakości życia zostały następnie opracowane statystycznie w ramach publikacji. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Wyniki badania CLARITY – ocena jakości życia

Punkt końcowy		Populacja	CLA		PBO		MD (97,5%CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)			
Zmiana wyn ku EQ-5D Index ^a	ogółem	ITT <i>Afolabi</i> 2017	433	0,01 (0,25)	437	-0,05 (0,33)	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0069	bd	bd
	klinicznie istotna		433	84 (19,4%)	437	64 (14,6%)	bd	1,32 (0,98; 1,78) p = 0,0634	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0616
Zmiana wyn ku EQ-5D ^b	zdolność do poruszania się		433	-0,05 (0,41)	437	0,04 (0,46)	-0,09 (-0,15; -0,03) p = 0,0023	bd	bd
	samoopieka		433	0,05 (0,43)	437	0,15 (0,50)	-0,10 (-0,16; -0,04) p = 0,0016	bd	bd
	codzienna aktywność		433	-0,02 (0,53)	437	0,03 (0,60)	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,1926	bd	bd
	ból lub dyskomfort		433	-0,05 (0,59)	437	0,00 (0,59)	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2114	bd	bd
	niepokój lub przygnębienie		433	-0,03 (0,59)	437	0,08 (0,66)	-0,11 (-0,19; -0,03) p = 0,0095	bd	bd

^a Zasadniczą częścią narzędzia EQ-5D jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia - wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*). (AKL Rozdz. 16.2.6)

^b W przypadku zmiany wyniku EQ-5D w poszczególnych domenach kwestionariusza, w odróżnieniu od EQ-5D Index, mniejszy wynik oznaczał większą poprawę jakości życia (AKL Rozdz. 5.5.8)

W badaniu CLARITY dla porównania kladrybina vs placebo w populacji zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w poprawie jakości na korzyść kladrybiny w zakresie zmiany wyniku EQ-5D Index ogółem, natomiast w przypadku zmiany wyniku EQ-5D Index klinicznie istotnej uzyskane różnice między grupami nie były istotne klinicznie.

Ponadto statystycznie istotne różnice na korzyść kladrybiny zaobserwowano dla następujących domen EQ-5D: zdolność do poruszania się, samoopieka, niepokój lub przygnębienie. Różnice w zakresie domen codzienna aktywność, ból lub dyskomfort nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 15. Wyniki badania CLARITY – punkty końcowe związanych z wystąpieniem rzutu choroby

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	CLA		PBO		RR (95%CI)	RB (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	
			N	wartość	N	wartość					
ARR (95%CI)	ITT	Giovannoni 2010	433	0,14 (0,12; 0,17)	437	0,33 (0,29; 0,38)	0,42 (0,33; 0,53) ^a	bd	bd	bd	
	HDA	Giovannoni 2018	140	bd	149	0,47 (0,40; 0,57)	0,33 (0,23; 0,48)	bd	bd	bd	
	HDA	NICE 2017	140	0,16 (0,12; 0,22)	149	0,46 (0,38; 0,55)	0,35 (0,24; 0,50) ^a	bd	bd	bd	
	HRA	Giovannoni 2018	130	bd	131	0,50 (0,41; 0,60)	0,32 (0,22; 0,47) ^a	bd	bd	bd	
	RES	Rammohan 2012	112	0,18 (bd)	122	0,47 (bd)	0,31 (0,18; 0,53)	bd	bd	bd	
	SOT	Rammohan 2012	25	bd	27	bd	0,48 (0,20; 1,13)	bd	bd	bd	
RF, n(%)	ITT	Giovannoni 2010	433	345 (79,7%) ^b	437	266 (60,9%) ^b	bd	1,31 (1,20; 1,43) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,25) NNT = 6 (5; 8), p < 0,0001	2,53 (1,87; 3,43); p < 0,001	
	HDA	NICE 2017	140	101 (72,1%) ^c	149	69 (46,3%) ^c	bd	1,56 (1,27; 1,91) p < 0,0001	0,26 (0,15; 0,37) NNT = 4 (3; 7), p < 0,0001	bd	
TFR, m-ce ^d	ITT	<i>Giovannoni 2010</i>	433	13,4	437	4,6	bd	0,52 (0,42; 0,65) p < 0,0001	-0,19 (-0,25; -0,13) NNH = 6 (5; 8), p < 0,0001	0,44 (0,34; 0,58); p < 0,001	
	HDA	<i>Giovannoni 2018</i>	140	bd	149	bd	bd	bd	bd	0,37 (0,24; 0,58)	
	HDA	<i>NICE 2017</i>	140	bd	149	bd	bd	0,48 (0,34; 0,70) p < 0,0001	-0,23 (-0,33; -0,12) NNH = 5 (3; 9), p < 0,0001	0,40 (0,26; 0,61); p < 0,0001	
	HRA	<i>Giovannoni 2018</i>	130	bd	131	bd	bd	bd	bd	0,38 (0,24; 0,60)	
Liczba rzutów	1	ITT	<i>Giovannoni 2010</i>	433	437	69 (15,9%)	109 (24,9%)	0,64 (0,49; 0,84) p = 0,0012	bd	-0,09 (-0,14; -0,04) NNH = 12 (7; 28), p = 0,0009	bd
	2					13 (3,0%)	44 (10,1%)	0,30 (0,16; 0,55) p < 0,0001	bd	-0,07 (-0,10; -0,04) NNH = 15 (10; 27), p < 0,0001	bd
	3					5 (1,2%)	15 (3,4%)	0,34 (0,12; 0,92) p = 0,0333	bd	-0,02 (-0,04; 0,00) NNH = 44 (24; 338), p = 0,0243	bd
	≥4					1 (0,2%)	3 (0,7%)	0,34 (0,04; 3,22) p = 0,3446	bd	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3193	bd
Leczenie ratunkowe, n(%)	ITT	<i>Giovannoni 2010</i>	433	11 (2,5%)	437	27 (6,2%)	bd	0,41 (0,21; 0,82) p = 0,0114	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 28 (16; 107), p = 0,0083	0,40 (0,19; 0,81); p = 0,01	
	HDA	<i>NICE 2017</i>	140	1 (0,7%)	149	14 (9,4%)	bd	0,08 (0,01; 0,57) p = 0,0122	-0,09 (-0,14; -0,04) NNT = 12 (8; 27), p = 0,0005	bd	

^a wartości RR pochodzą z dokumentu NICE 2017

^b dane z publikacji *Giovannoni 2010*; w dokumencie *NICE 2017* podano: chorzy z rzutem 82 (18,9%) vs 161 (36,8%), chorzy bez rzutu 327 (75,5%) vs 237 (54,2%), chorzy bez przydzielonej kategorii 24 (5,5%) vs 39 (8,9%);

^c w dokumencie *NICE 2017* podano: chorzy z rzutem 30 (21,4%) vs 66 (44,3%), chorzy bez rzutu 101 (72,1%) vs 69 (46,3%), chorzy bez przydzielonej kategorii 9 (6,4%) vs 14 (9,4%);

^d 15-percyntyl do pierwszego rzutu choroby

ARR – roczny wskaźnik rzutów (ang. *annualized relapse rate*); RF – pacjenci z brakiem rzutu choroby (ang. *relapse free*); TFR – czas do pierwszego rzutu choroby (ang. *time to first relapse*)

W badaniu CLARITY dla porównania kladrybina vs placebo zaobserwowano statystycznie istotny niższy roczny wskaźnik rzutów (ARR) dla populacji ITT, HDA, HRA i RES. W subpopulacji SOT nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W populacji ITT i HDA zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z brakiem rzutu choroby (RF), niższy odsetek pacjentów wymagających leczenia ratunkowego, dłuższy czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby (TFR). Dłuższy TFR zaobserwowano również w populacji HRA. W populacji ITT zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z 1 rzutem choroby, 2 rzutami choroby, 3 rzutami choroby (brak danych dla pozostałych populacji).

Tabela 16. Wyniki badania CLARITY – punkty końcowe związanych z progresją niepełnosprawności

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	CLA		PBO		RR/HR (95%CI)	RB (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)
			N	wartość	N	wartość				
Brak 3mCDP ^a , n(%)	ITT	<i>Giovannoni 2010</i>	433	371 (85,7%) [^]	437	347 (79,4%) [^]	bd	1,08 (1,01; 1,15) p = 0,0151	0,06 (0,01; 0,11) NNT = 16 (9; 80), p = 0,0144	1,55 (1,09; 2,22); p = 0,02
	HDA	<i>NICE 2017</i>	140	128 (91,4%) ^{^^}	149	110 (73,8%) ^{^^}	bd	1,24 (1,11; 1,38) p = 0,0001	0,18 (0,09; 0,26) NNT = 6 (4; 11), p < 0,0001	bd
3mCDP ^a , n(%)	ITT	<i>Giovannoni 2010</i>	433	62 (14,3%)*	437	90 (20,6%)*	RR: 0,70 (0,52; 0,93) p = 0,0157	bd	-0,06 (-0,11; -0,01) NNH = 16 (9; 80), p = 0,0144	bd
	HDA	<i>NICE 2017</i>	140	12 (8,6%)*	149	39 (26,2%)*	RR: 0,33 (0,18; 0,60) p = 0,0003	bd	-0,18 (-0,26; -0,09) NNH = 6 (4; 11), p < 0,0001	bd
Czas do 3mCDP, m-ce ^b	ITT	<i>Giovannoni 2010</i>	433	13,6	437	10,8	HR: 0,67 (0,48; 0,93); p = 0,02 [^]	bd	bd	bd
	HDA	<i>Giovannoni 2018 NICE 2017</i>	140	bd	149	bd	HR: 0,28 (0,15; 0,54) p = 0,0001	bd	bd	bd
	HRA	<i>Giovannoni 2018</i>	130	bd	131	bd	HR: 0,28 (0,15; 0,54)	bd	bd	bd
Brak 6mCDP ^a , n(%)	ITT	<i>NICE 2017</i>	433	394 (91,0%) [^]	437	368 (84,2%) [^]	bd	1,08 (1,03; 1,14) p = 0,0025	0,07 (0,02; 0,11) NNT = 15 (9; 42), p = 0,0023	bd
	HDA	<i>NICE 2017</i>	140	134 (95,7%) ^{^^}	149	118 (79,2%) ^{^^}	bd	1,21 (1,11; 1,32) p < 0,0001	0,17 (0,09; 0,24) NNH = 7 (5; 11), p < 0,0001	bd
6mCDP ^a , n(%)	ITT	<i>NICE 2017</i>	433	39 (9,0%)	437	69 (15,8%)	RR: 0,57 (0,39; 0,83) p = 0,0029	bd	-0,07 (-0,11; -0,02) NNH = 15 (9; 42), p = 0,0023	bd
	HDA	<i>NICE 2017</i>	140	6 (4,3%)	149	31 (20,8%)	RR: 0,21 (0,09; 0,48) p = 0,0002	bd	-0,17 (-0,24; -0,09) NNH = 7 (5; 11), p < 0,0001	bd
Czas do 6mCDP, m-ce ^b	ITT	<i>Giovannoni 2010</i>	433	bd.	437	bd.	0,53 (0,36; 0,79); p = 0,0016	bd	bd	bd
	HDA	<i>Giovannoni 2018 NICE 2017</i>	140	bd.	149	bd.	0,18 (0,07; 0,43) p = 0,0001	bd	bd	bd
	HRA	<i>Giovannoni 2018</i>	130	bd.	131	bd.	0,18 (0,08; 0,44)	bd	bd	bd

^a okres obserwacji 96 tyg; ^b 10 percentyl czasu do pierwszego rzutu choroby [mies.]; 3mCDP – 3-miesięczna progresja niepełnosprawności; 6mCDP – 6-miesięczna progresja niepełnosprawności;

W badaniu CLARITY dla porównania kladrybina vs placebo w populacji ITT i HDA zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść kladrybiny w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z progresją niepełnosprawności.

Tabela 17. Wyniki badania CLARITY – aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI

Punkt końcowy	Populacja ^a		Publikacja	CLA		PBO		Względne zmniejszenie CLA vs PBO	MD(95% CI)
				N	wartość	N	wartość		
Średnia liczba zmian (LSM) /pacjenta/skan (SD) po 96 tyg.	Zmiany T1 Gd+	ITT		433	0,12 (1,04*)	437	0,91 (1,05*)	85,7%; p < 0,001	-0,78 (-0,92; -0,65)
		HDA	2 rzuty w roku poprzedzającym badanie	105	0,06 (1,02)	105	1,09 (1,05)	94,5%; p < 0,001	-1,03 (-1,30; -0,76)
			≥ 3 rzuty w roku poprzedzającym badanie	25	0,21 (1,05)	25	1,7 (1,05)	87,6%; p < 0,001	-1,49 (-2,10; -0,88)
			≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1	138	0,12 (1,06)	138	1,79 (1,02)	93,3%; p < 0,001	-1,67 (-1,91; -1,43)
			≥ 9 zmian w obrazie T2	384	0,08 (bd)	384	0,93 (bd)	91,4%; p < 0,001	-0,85 (-0,99; -0,71)
	Aktywne zmiany w T2	ITT		433	0,38 (1,46*)	437	1,43 (1,25*)	73,4%; p < 0,001	-1,05 (-1,22; -0,87)
		HDA	2 rzuty w roku poprzedzającym badanie	105	0,3 (1,33)	105	1,55 (1,26)	80,6%; p < 0,001	-1,25 (-1,58; -0,92)
			≥ 3 rzuty w roku poprzedzającym badanie	25	0,65 (1,30)	25	2,71 (1,28)	76,4%; p < 0,001	-2,07 (-2,81; -1,33)
			≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1	138	0,52 (1,29)	138	2,38 (1,24)	78,2%; p < 0,001	-1,86 (-2,15; -1,57)
			≥ 9 zmian w obrazie T2	384	0,34 (bd)	384	1,45 (bd)	76,6%; p < 0,001	-1,11 (-1,29; -0,93)
	Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	ITT		433	0,43 (1,66*)	437	1,72 (1,67*)	74,4%; p < 0,001	-1,28 (-1,49; -1,08)
		HDA	2 rzuty w roku poprzedzającym badanie	105	0,33 (1,54)	105	1,95 (1,57)	83,1%; p < 0,001	-1,62 (-2,03; -1,21)
			≥ 3 rzuty w roku poprzedzającym badanie	25	0,7 (1,50)	25	3 (1,51)	76,7%; p < 0,001	-2,3 (-3,18; -1,42)
			≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1	138	0,56 (1,53)	138	2,91 (1,58)	80,8%; p < 0,001	-2,35 (-2,70; -2,00)
			≥ 9 zmian w obrazie T2	384	0,37 (bd)	384	1,75 (bd)	78,3%; p < 0,001	-1,37 (-1,59; -1,15)
Zmiany hipointensywne w T1	ITT		433	6,73 (2,50*)	437	6,93 (2,51*)	2,9%; p < 0,001	-0,20 (-0,51; 0,12)	
Zmniejszenie objętości zmian T2 [ml] po 96 tyg. badania	Zmiana objętości aktywnych zmian w obrazie T2	ITT		433	-2,248 (6,99)	437	-1,813 (7,02*)	24,0%, p < 0,001	-0,435 (-1,322; 0,453)

^a „Wyniki MRI były dostępne dla (...) 85,7% chorych w tygodniu 96, liczby te były zbalansowane między grupami. Brakujące dane wyjściowe, lub brakujące dane z jednego z punktów oceny w trakcie badania były imputowane medianą wyniku dla wszystkich pacjentów w danym punkcie czasowym. Brakujące dane dla oceny braku zmian w obrazie MRI w danym punkcie czasowym imputowano w następujący sposób: odsetek pacjentów ze znanym statusem po 96 tygodniach dla wszystkich grup interwencji łącznie mnożono przez liczbę chorych z brakującym wynikiem w danej grupie leczenia; uzyskaną wartość następnie zaokrąglano do najbliższej całkowitej wartości i tą liczbę chorych przydzielano losowo do statusu brak/obecność zmian” (AKL Rozdz. 5.5.6)

W badaniu CLARITY dla porównania kladrybina vs placebo zaobserwowano statystycznie istotną niższą średnią liczbę zmian (LSM) /pacjenta/skan (SD) po 96 tyg. w zakresie zmian T1 Gd+, aktywnych zmiany w T2, łącznej liczby nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2).

Tabela 18. Wyniki badania CLARITY – brak aktywności choroby (NEDA)

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	CLA		PBO		RB (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)
			N	wartość	N	wartość			
NEDA, n(%)	PP	<i>Giovannoni 2011</i>	402	178 (44,3)	379	60 (15,8)	2,80 (2,16; 3,62) p < 0,0001	0,28 (0,22; 0,35) NNT = 4 (3; 5), p < 0,0001	4,28 (3,05; 6,02); p < 0,0001
	ITT	<i>Giovannoni 2018</i>	433	bd	437	bd	bd	bd	4,46 (3,18; 6,26)
		<i>NICE 2017</i>	433	174 (40,1)	437	55 (12,6)	3,19 (2,43; 4,19) p < 0,0001	0,28 (0,22; 0,33) NNT = 4 (4; 5), p < 0,0001	bd
	HDA	<i>Giovannoni 2018</i>	140	bd	149	bd	bd	bd	7,82 (4,03; 15,19)
	HDA	<i>NICE 2017</i>	140	61 (43,7)	149	10 (6,9%)	6,49 (3,47; 12,16) p < 0,0001	0,37 (0,28; 0,46) NNT = 3 (3; 4), p < 0,0001	bd
	HRA	<i>Giovannoni 2018</i>	130	bd	131	bd	bd	bd	8,02 (3,93; 16,35)
NEDA-6, n(%)	PP	<i>Giovannoni 2011</i>	391	183 (46,8)	363	63 (17,4)	2,70 (2,10; 3,46) p < 0,0001	0,29 (0,23; 0,36) NNT = 4 (3; 5), p < 0,0001	4,25 (3,03; 5,96); p < 0,0001

^a HR uzyskania statusu NEDA

NEDA - brak oznak aktywności choroby (ang. no evidence of disease activity) w okresie 96 tygodni w ocenie klinicznej (brak rzutów choroby, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności) oraz w badaniach obrazowych (brak aktywnych zmian T1 Gd+ oraz T2 w MRI)

NEDA-6 - brak oznak aktywności choroby przy uwzględnieniu jako jednej ze składowych 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS (punkt końcowy oznaczony jako NEDA uwzględnił 3-miesięczną progresję niepełnosprawności w EDSS)

W badaniu CLARITY dla porównania kladrybina vs placebo zaobserwowano statystycznie wyższy odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby (NEDA) dla populacji ITT, PP, HDA, HRA i RES.

Tabela 19. Wyniki badania CLARITY EXTENSION - punkty końcowe związanych z wystąpieniem rzutu choroby i progresją niepełnosprawności

Punkt końcowy	Populacja	PBO/CLA		CLA/PBO		RR (97,5%CI)	RB (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)
		N	wartość	N	wartość				
ARR (97,5%CI)	ITT (Giovannoni 2010)	244	0,10 (0,07; 0,13)	98	0,15 (0,09; 0,21)	0,68 (0,42; 1,11); p = 0,078	bd	bd	bd
	HDA (NICE 2017)	244	bd	98	0,14 (0,08; 0,26) ^a	bd	bd	bd	bd
RF, n(%)	ITT (Giovannoni 2017)	244	180 (73,8%)	98	68 (69,4%)	bd	1,06 (0,91; 1,24) p = 0,4275	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4205	1,27 (0,65; 2,47); p = 0,421
Brak 3mCDP, n(%)	ITT (Giovannoni 2017)	244	185 (75,8%)	98	71 (72,4%)	1,05 (0,91; 1,21) p = 0,5278	0,03 (-0,07; 0,14) p = 0,5232	0,91 (0,48; 1,71); p = 0,728	bd
	HDA (NICE 2017)	bd	bd	31	27 (87,1%) ^b	bd	bd	bd	bd
Brak 6mCDP, n(%)	ITT (NICE 2017)	bd	bd	98	85 (86,7%) ^b	bd	bd	bd	bd
	HDA (NICE 2017)	bd	bd	31	27 (87,1%) ^b	bd	bd	bd	bd
NEDA, %KM (95%CI) ^c	ITT (NICE 2017)	bd	bd	98	32,6% (23,20; 42,15)	bd	bd	bd	bd
	HDA (NICE 2017)	bd	bd	31	34,9% (18,3; 52,0)	bd	bd	bd	bd

^a 95% CI^b w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji nie mieli jej i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji^c odsetek oszacowany metodą Kaplan-Meiera

W badaniu CLARITY EXTENSION dla porównania PBO/CLA vs CLA/PBO w populacji ITT i HDA zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR), odsetka pacjentów z brakiem rzutu choroby (RF) – dane tylko dla ITT, braku 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP). W grupie CLA/PBO odsetek pacjentów z brakiem 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) był porównywalny w populacjach ITT i HDA i wyniósł ok. 87%, odsetek pacjentów z brakiem oznak aktywności choroby (NEDA) w populacji HDA był nieznacznie wyższy niż w populacji ITT i wyniósł ok. 35%.

Tabela 20. Wyniki badania CLARITY EXTENSION - aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI

Punkt końcowy	Populacja	PBO/CLA		CLA/PBO		MD (95%CI)
		N	wartość	N	wartość	
Średnia liczby zmian Gd+ T1/pacjenta/skan	ITT (Comi 2018)	244 ^a	0,07 (0,38)	98 ^a	0,28 (0,87)	-0,21 (-0,39; -0,03) p = 0,0213
Średnia liczby aktywnych zmian T2/pacjenta/skan	ITT (Comi 2018)	244 ^a	1,07 (1,84)	98 ^a	1,42 (3,64)	-0,35 (-1,11; 0,41) p = 0,3647

^a brak danych MRI dla n = 3 w grupie CLA/PBO oraz n = 8 chorych w grupie PBO/CLA (AKL Rozdz. 5.5.6)

W badaniu CLARITY EXTENSION dla porównania PBO/CLA vs CLA/PBO w populacji ITT zaobserwowano statystycznie istotną niższą średnią liczbę zmian Gd+ T1/pacjenta/skan, natomiast brak istotnych statystycznie różnic w średniej liczbie aktywnych zmian T2/pacjenta/skan.

PORÓWNANIE POŚREDNIE

Tabela 21. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Liczba pacjentów (N)		RR	Przedział ufności		ln RR*	se ln RR^
		interwencja	kontrola		dolny	górnny		
Populacja HDA								
CLARITY	CLA vs PBO	140	149	0,33	0,23	0,48	-1,1086626	0,18768375
CONFIRM	GA vs PBO	350	363	0,80	0,53	1,22	-0,2231436	0,21268991
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	184	187	0,72	0,53	0,96	-0,3285041	0,15154775
AFFIRM	NAT vs PBO	627	315	0,31	0,23	0,42	-1,1711830	0,15361900
FREEDOMS	FIN vs PBO	425	418	0,37	0,27	0,51	-0,9942523	0,16224501
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	431	435	0,52	0,37	0,73	-0,6539265	0,17335562
CAMMS223	ALE vs IFN B1a 44	112	111	0,26	0,11	0,59	-1,3470736	0,42848802
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	376	187	0,53	0,37	0,67	-0,6348783	0,15147592
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	426	202	0,51	0,39	0,77	-0,6733446	0,17353476
DEFINE	DMF vs PBO	410	408	0,45	0,3	0,67	-0,7985077	0,20497704
CONFIRM	DMF vs PBO	359	363	0,66	0,42	1,04	-0,4155154	0,23131070
TOWER	TER vs PBO	372	389	0,55	0,39	0,79	-0,5978370	0,18007632
Subpopulacja SOT								
CLARITY	CLA vs PBO	51		0,48	0,2	1,11	-0,7339692	0,43720138
FREEDOMS	FIN vs PBO	164		0,49	0,31	0,78	-0,7133499	0,23539249
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	379		0,52	0,37	0,74	-0,6539265	0,17682651
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	667		0,51	0,39	0,65	-0,6733446	0,13031505
Subpopulacja RES								
CLARITY	CLA vs PBO	112	122	0,31	0,18	0,53	-1,1711830	0,27549490
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	bd		0,44	0,21	0,91	-0,8209806	0,37407245
AFFIRM	NAT vs PBO	bd		0,19	0,15	0,25	-1,6607312	0,13031505
FREEDOMS	FIN vs PBO	bd		0,37	0,24	0,57	-0,9942523	0,22066667
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	bd		0,48	0,24	0,95	-0,7339692	0,35098172
CARE-MS I	ALE vs IFN B1a 44	bd		0,49	0,33	0,68	-0,7133499	0,18444220
CARE-MS II	ALE vs IFN B1a 44	bd		0,51	0,35	0,74	-0,6733446	0,19100275
TEMPO	TER vs PBO	bd		0,81	0,51	1,28	-0,2107210	0,23475039

* logarytm naturalny średniego efektu – ln(RR);

^ obliczany ze wzoru = (ln DCI – ln GCI)/(2*wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa 0,975);

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności w porównaniu pośrednim ^a

Porównanie	Populacja HDA				SOT ^c	RES				
	ARR HR (95%CI)	3mCDP ^c HR (95%CI)	6mCDP ^c HR (95%CI)	RF ^c OR (95%CI)	ARR HR (95%CI)	ARR HR (95%CI)	3mCDP ^c HR (95%CI)	6mCDP ^c HR (95%CI)	RF ^c OR (95%CI)	NEDA ^c OR (95%CI)
CLA vs PBO	0,33 (0,23; 0,48)	0,28 (0,15; 0,53)	0,18 (0,07; 0,45)	3,03 (1,87; 4,98)	0,48 (0,20; 1,13)	0,31 (0,18; 0,53)	0,77 (0,34; 1,74)	0,50 (0,16; 1,45)	2,36 (1,01; 5,61)	21,65 (2,74; 547,85)
CLA vs GA	0,46 (0,27; 0,78)	0,62 (0,24; 1,61)	bd	1,91 (0,95; 3,86)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
CLA vs IFN B1a 30	0,46 (0,26; 0,84)	bd	bd	bd	0,51 (0,18; 1,44)	0,40 (0,15; 1,07)	bd	bd	bd	0,57 (0,01; 24,51)
CLA vs IFN B1a 44	0,46 (0,29; 0,74)	bd	0,32 (0,12; 0,88)	bd		0,71 (0,28; 1,75)	bd	0,87 (0,20; 3,77)	bd	bd
CLA vs NAT	1,07 (0,66; 1,71)	0,51 (0,23; 1,12)	bd	bd	bd	1,63 (0,90; 2,97)	1,64 (0,57; 4,74)	1,43 (0,38; 5,19)	0,32 (0,11; 0,95)	bd
CLA vs FIN	0,89 (0,55; 1,45)	0,45 (0,20; 1,04)	bd	0,73 (0,37; 1,44)	0,98 (0,37; 2,61)	0,84 (0,42; 1,67)	0,99 (0,32; 3,06)	bd	0,47 (0,15; 1,47)	bd
CLA vs ALE	0,92 (0,55; 1,55)	bd	0,39 (0,11; 1,36)	bd	1,00 (0,35; 2,91)	1,41 (0,55; 3,63)	bd	2,20 (0,35; 13,56)	bd	bd
CLA vs DMF	0,620 (0,385; 0,996)	0,43 (0,20; 0,94)	bd	1,52 (0,82; 2,83)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
CLA vs TER	0,601 (0,360; 0,999)	bd	bd	bd	bd	0,38 (0,19; 0,78)	1,18 (0,35; 4,00)	bd	bd	bd

^a obliczenia w porównaniu pośrednim: „Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (RR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby zdarzeń w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, przy założeniu rozkładu normalnego logarytmu RR i do modelu wprowadzono zlogarytmowaną wartość tego parametru, wraz z jej błędem standardowym. (...) Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (fixed). (Rozdz. 7.7.1 AKL)

^b „wyniki dla podgrupy SOT były ograniczone i umożliwiały jedynie analizę ARR” (Rozdz. 7.8 AKL)

^c okres obserwacji 24 m-ce

ARR – roczny wskaźnik rzutów; 3mCDP – 3-miesięczna progresja niepełnosprawności; 6mCDP – 6-miesięczna progresja niepełnosprawności; RF – brak rzutów choroby

Wyniki porównania pośredniego w populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) wykazały:

- dla porównania CLA vs GA: statystycznie istotny niższy roczny wskaźnik rzutów (ARR), brak istotnych statystycznie różnic dla wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) i braku rzutów choroby (RF) w 24-miesięcznym okresie obserwacji (brak danych dla wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności, 6mCDP);
- dla porównania CLA vs IFN B1a 30: statystycznie istotny niższy ARR (brak danych dla pozostałych punktów końcowych);

- dla porównania CLA vs IFN B1a 44: statystycznie istotny niższy ARR oraz niższy 6mCDP (brak danych dla pozostałych punktów końcowych);
- dla porównania CLA vs NAT: brak istotnych statystycznie różnic w ARR i 3mCDP (brak danych dla pozostałych punktów końcowych);
- dla porównania CLA vs FIN: brak istotnych statystycznie różnic w ARR, 3mCDP, RF (brak danych dla pozostałych punktów końcowych);
- dla porównania CLA vs ALE: brak istotnych statystycznie różnic w ARR, 6mCDP (brak danych dla pozostałych punktów końcowych);
- dla porównania CLA vs DMF: statystycznie istotny niższy ARR oraz niższy 3mCDP, brak istotnych statystycznie różnic w RF;
- dla porównania CLA vs TER: statystycznie istotny niższy ARR (brak danych dla pozostałych punktów końcowych).

Wyniki porównania pośredniego w subpopulacji SOT (podgrupa chorych na RRMS z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia lub z brakiem odpowiedzi na leczenie) wykazały brak istotnych statystycznie różnic w ARR dla porównań: CLA vs IFN B1a, CLA vs FIN, CLA vs ALE (brak danych dla pozostałych punktów końcowych oraz dla porównań z pozostałymi komparatorami).

Wyniki porównania pośredniego w subpopulacji RES (podgrupa chorych na RRMS z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby bez względu na stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby) wykazały:

- dla porównania CLA vs TER: statystycznie istotny niższy ARR, brak istotnych statystycznie różnic w 3mPCD;
- dla porównań CLA vs IFN B1a 30, CLA vs IFN B1a 44, CLA vs NAT, CLA vs FIN, CLA vs ALE – brak istotnych statystycznie różnic w ARR; jedyna zaobserwowana statystycznie istotna różnica była dla porównania CLA vs NAT dla punktu końcowego RF – na niekorzyść CLA; w przypadku pozostałych punktach końcowych brak istotnych statystycznie różnic lub brak danych;
- dla porównań CLA vs GA, CLA vs DMF – brak danych.

Utrzymywanie się skuteczności klinicznej CLA powyżej 4 lat obserwacji

Wg uzupełnienie do raportu HTA dla leku Mavenclad (s. 29-30):

W dokumencie EMA/435731/2017 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera obrazujące skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia pierwszego rzutu w okresie do 2340 dni (78 tygodni, 6,4 lat) (Grupa 1, Kladrybina 3,5 mg/kg – Placebo). Po zakończeniu 4 letniej obserwacji w ramach badania CLARITY i CLARITY EXTENSION przeżycie bez incydentu pierwszego rzutu utrzymywało się nadal u ponad 75% chorych. W dalszych około 2,4 latach po zakończeniu 4 letniej obserwacji w ramach badania CLARITY i CLARITY EXTENSION pierwszy nawrót wystąpił u około 15% chorych, a u ponad 55% na zakończenie całego 6,4 letniego okresu obserwacji nadal nie wystąpił żaden rzut SM (czyli po ponad pięciu latach po ostatniej dawce leku).

Potwierdza to również załączone doniesienie z jednego z ośrodków prowadzących badanie CLARITY i CLARITY EXTENSION (Long-term sustained effect of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis: the experience after Clarity and Clarity extension studies at University of Liege by Dr Dominique Dive), gdzie dalszą obserwację 10 włączonych do badania pacjentów prowadzono w okresie 7 kolejnych lat po ostatniej dawce leku. Jedynie u 3 z nich było konieczne włączenie leczenia immunomodulującego.

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności w badaniu kohortowym Kalincik 2017

Punkt końcowy	Porównanie	PBO/CLA		CLA/PBO		RR (97,5%CI) p	RB (95% CI) p	HR (95% CI)
		N	wartość	N	wartość			
RF, n(%)	CLA vs FIN	32	25 (79%)	258	204 (79%)	0,99 (0,81; 1,20) p = 0,9032	-0,01 (-0,16; 0,14) p = 0,9028	bd
	CLA vs NAT	26	21 (80%)	174	141 (81%)	1,00 (0,82; 1,22) p = 0,9745	0,00 (-0,16; 0,16) p = 0,9744	bd

Punkt końcowy	Porównanie	PBO/CLA		CLA/PBO		RR (97,5%CI)	RB (95% CI)	HR (95% CI)
		N	wartość	N	wartość			
	CLA vs IFN B1a 44	22	1 (86%)	167	117 (70%)	1,23 (1,02; 1,50) p = 0,0340	0,16 (0,00; 0,32) NNT = 7 (4; 271) p = 0,0449	bd
Wystąpienie rzutu, n(%)	CLA vs FIN	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,20 (0,83; 1,80) p = 0,31
	CLA vs NAT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,80 (1,08; 2,97) p = 0,042
	CLA vs IFN B1a 44	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0,60 (0,38; 0,95) p = 0,05
6mCPD, n(%)	CLA vs FIN	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,80 (0,91; 3,70) p = 0,089
	CLA vs NAT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,50 (1,20; 5,60) p = 0,021
	CLA vs IFN B1a 44	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0,61 (0,20; 1,82) p = 0,37
Poprawa wyniku EDSS, n(%)	CLA vs FIN	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3,90 (1,60; 9,60) p = 0,0025
	CLA vs NAT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,00 (1,80; 9,20) p = 0,00099
	CLA vs IFN B1a 44	bd	bd	bd	bd	bd	bd	15 (3,6; 59) p = 0,00017

W obserwacyjnym badaniu kohortowym Kalincik 2017, przeprowadzonym na podstawie rejestru chorych ze stwardnieniem rozsiałym (MSBase) w populacji pacjentów, z których większość stanowili pacjenci z rozpoznaniem RRSM, otrzymano następujące wyniki w ramach oceny przeprowadzonej w pierwszym roku po otrzymaniu pierwszej dawki CLA (tj. przed osiągnięciem skumulowanego poziomu 3,5 mg/kg m.c.):

- CLA vs FIN: statystycznie istotne większe prawdopodobieństwo poprawy wyniku EDSS, brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutów choroby, ryzyka wystąpienia rzutu, ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności;
- CLA vs NAT: statystycznie istotne większe prawdopodobieństwo poprawy wyniku EDSS, statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia rzutu, wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności; brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutów choroby;
- CLA vs IFN B1a 44: statystycznie istotne większe prawdopodobieństwo poprawy wyniku EDSS, wyższy odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby, niższe ryzyko wystąpienia rzutu choroby, brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PORÓWANIE CLA vs PBO

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CLARITY i CLARITY EXTENSION

Punkt końcowy	Populacja	CLARITY						CLARITY EXTENSION						
		CLA		PBO		RR (95%CI)	RD (95% CI)	PBO/CLA		CLA/PBO		RR (95%CI)	RD (95% CI)	
		N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)			
AEs ogółem	ITT ^b	430	347 (80,7%) 2514 zdarzeń	435	319 (73,3%) 1958 zdarzeń	1,10 (1,02; 1,18) p = 0,0103	0,07 (0,02; 0,13) NNH = 14 (8; 57), p = 0,0097	244	194 (79,5%)	98	74 (75,5%)	1,05 (0,93; 1,20) p = 0,4349	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4289	
	HDA ^c	131	99 (75,6%)	131	100 (76,3%)	0,99 (0,86; 1,13) p = 0,8851	-0,01 (-0,11; 0,10) p = 0,8851	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	HRA ^c	142	109 (76,8%)	148	112 (75,7%)	1,01 (0,89; 1,15) p = 0,8282	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8282	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
TRAEs ogółem	HDA ^c	131	68 (51,9%)	131	53 (40,5%)	1,28 (0,98; 1,67) p = 0,0655	0,11 (-0,01; 0,23) p = 0,0613	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	HRA ^c	142	74 (52,1%)	148	61 (41,2%)	1,26 (0,99; 1,62) p = 0,0646	0,11 (-0,01; 0,22) p = 0,0614	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
SAEs ogółem	ITT ^b	430	36 (8,4%)	435	28 (6,4%)	1,30 (0,81; 2,09) p = 0,2786	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,2769	244	22 (9,0%)	98	16 (16,3%)	0,55 (0,30; 1,01) p = 0,0524	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0788	
	HDA ^c	131	17 (13,0%)	131	10 (7,6%)	1,70 (0,81; 3,57) p = 0,1614	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1533	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	HRA ^c	142	17 (12,0%)	148	11 (7,4%)	1,61 (0,78; 3,32) p = 0,1960	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1914	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
AEs o poważnym stopniu nasilenia (ang. severe) ogółem	HDA ^c	131	10 (7,6%)	131	12 (9,2%)	0,83 (0,37; 1,86) p = 0,6565	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6558	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	HRA ^c	142	10 (7,0%)	148	17 (11,5%)	0,61 (0,29; 1,29) p = 0,1989	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1896	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	ogółem	ITT ^d	430	15 (3,5%)	435	9 (2,1%)	1,69 (0,75; 3,81) p = 0,2093	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2040	244	26 (10,7%)	98	3 (3,1%)	3,48 (1,08; 11,24) p = 0,0370	0,08 (0,02; 0,13) NNH = 14 (8; 42) p = 0,0039
	Limfopenia	ITT ^d	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450	244	15 (6,1%)	98	0 (0,0%)	12,53 (0,76; 207,33) p = 0,0775	0,06 (0,03; 0,10) p = 0,0003
	Leukopenia	ITT ^d	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Zmniejszenie liczby limfocyt.	ITT ^d	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Nieprawidłowa liczba limfocyt.	ITT ^d	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Ciąża	ITT ^c	430	0 (0,0%)	435	3 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,79) p = 0,2003	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1319	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Pozostałe AEs ^a	ITT ^d	430	11 (2,6%)	435	6 (1,4%)	1,85 (0,69; 4,97) p = 0,2194	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2121	bd	bd	bd	bd	bd	bd
AEs prowadzące do zakończenia badania - ogółem	ITT ^d	430	5 (1,2%)	435	5 (1,1%)	1,01 (0,29; 3,47) p = 0,9853	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9853	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
Zgony ogółem	ITT ^d	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908	244	0 (0,0%)	98	2 (2,0%)	0,08 (0,00; 1,67) p = 0,1034	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2030	

^a wyniki podane dla połączonych grup CLA 3,5 mg/kg i CLA 5,25 mg vs PBO)

^b Populacja ITT – wyniki badania CLARITY przedstawiono w publikacji Giovannoni 2010, wyniki badania CLARITY EXTENSION w publikacji Giovannoni 2017

^c Populacja HDA/HRA – wyniki badania CLARITY przedstawiono w publikacji Giovannoni 2018

^d Populacja ITT – wyniki badania CLARITY przedstawiono w publikacji Cook 2011

AEs – zdarzenia niepożądane (*adverse events*), NS – nieistotne statystycznie, SAEs: ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*), TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

W badaniu CLARITY dla porównania CLA vs PBO w populacji ITT zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem (80,7% vs 73,3% pacjentów). W subpopulacjach HDA i HRA nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic – zdarzenia niepożądane ogółem odnotowane u ok. trzech czwartych pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u ok. 50% pacjentów przyjmujących CLA i ok. 40% pacjentów przyjmujących PBO. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (ITT: 8,4% vs 6,4%, HRA/HDA: 12-13% vs 7,4-7,6%), zdarzenia niepożądane o poważnym stopniu nasileniu, zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia badania. Odnotowano dwa zgony u pacjentów przyjmujących CLA (i dwa zgony u pacjentów z grupy PBO).

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CLARITY i CLARITY EXTENSION - najczęściej występujące AEs (≥ 10%)

Punkt końcowy	Populacja	CLARITY						CLARITY EXTENSION					
		CLA		PBO		RR (95%CI)	RD (95% CI)	PBO/CLA		CLA/PBO		RR (95%CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Ból głowy	ITT	430	104 (24,2)	435	75 (17,2)	1,40 (1,08; 1,83) p = 0,0124	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 15 (9; 65); p = 0,0115	244	38 (15,6%)	98	20 (20,4%)	0,76 (0,47; 1,24) p = 0,2776	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,3023
Limfopenia	ITT	430	93 (21,6)	435	8 (1,8)	11,76 (5,78; 23,91) p < 0,0001	0,20 (0,16; 0,24) NNH = 6 (5; 7); p < 0,0001	244	69 (28,3%)	98	9 (9,2%)	3,08 (1,60; 5,92) p = 0,0007	0,19 (0,11; 0,27) NNH = 6 (4; 10); p < 0,0001
Zapalenie nosa i gardła	ITT	430	62 (14,4)	435	56 (12,9)	1,12 (0,80; 1,57) p = 0,5083	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,5080	244	45 (18,4%)	98	19 (19,4%)	0,95 (0,59; 1,54) p = 0,8391	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8407
Zakażenie górnych dróg oddechowych	ITT	430	54 (12,6)	435	42 (9,7)	1,30 (0,89; 1,90) p = 0,1758	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1740	244	19 (7,8%)	98	8 (8,2%)	0,95 (0,43; 2,11) p = 0,9070	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9079
Nudności	ITT	430	43 (10,0)	435	39 (9,0)	1,12 (0,74; 1,68) p = 0,6038	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6036	bd	bd	bd	bd	bd	bd

W badaniu CLARITY w populacji ITT najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (≥ 10%) u pacjentów przyjmujących CLA były: ból głowy, limfopenia, zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, nudności, z czego statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie CLA vs PBO zaobserwowano w przypadku bólu głowy (24,2% vs 17,2%) i limfopenii (21,6% vs 1,8%).

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CLARITY i CLARITY EXTENSION - AEs raportowane u ≥1% pacjentów (punkty końcowe, dla których różnica osiągnęła istotność statystyczną w badaniu CLARITY)

Punkt końcowy	Populacja ^a	CLARITY						CLARITY EXTENSION					
		CLA		PBO		RR (95%CI)	RD (95% CI)	PBO/CLA		CLA/PBO		RR (95%CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Leukopenia	ITT	430	24 (5,6)	435	3 (0,7)	8,09 (2,46; 26,68) p = 0,0006	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 21 (14; 39), p < 0,0001	244	12 (4,9)	98	1 (1,0)	4,82 (0,64; 36,57) p = 0,1282	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0232
Zmniejszenie liczby limfocytów	ITT	430	13 (3,0)	435	0 (0,0)	27,31 (1,63; 458,01) p = 0,0215	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 34 (22; 75), p = 0,0004	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Łysienie	ITT	430	15 (3,5)	435	5 (1,1)	3,03 (1,11; 8,28) p = 0,0301	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 43 (24; 298), p = 0,0221	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Alergiczne zapalenie skóry	ITT	430	12 (2,8)	435	3 (0,7)	4,05 (1,15; 14,24) p = 0,0294	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 48 (27; 278), p = 0,0180	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Półpasiec	ITT	430	8 (1,9)	435	0 (0,0)	17,20 (1,00; 297,02) p = 0,0503	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0069	244	5 (2,0)	98	2 (2,0)	0,20 (0,02; 2,19) p = 0,1878	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2723
Zakażenie pochwy	ITT	430	8 (1,9)	435	1 (0,2)	8,09 (1,02; 64,43) p = 0,0482	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 62 (34; 362), p = 0,0183	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zapalenie migdałków	ITT	430	0 (0,0)	435	6 (1,4)	0,08 (0,00; 1,38) p = 0,0816	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0222	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ból związany z zabiegami	ITT	430	0 (0,0)	435	7 (1,6)	0,07 (0,00; 1,18) p = 0,0646	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0125	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Radikulopatia	ITT	430	0 (0,0)	435	5 (1,1)	0,09 (0,01; 1,66) p = 0,1058	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0398	bd	bd	bd	bd	bd	bd

^a Populacja ITT – wyniki badania CLARITY przedstawiono w publikacji Cook 2011, wyniki badania CLARITY EXTENSION w publikacji Giovannoni 2017

W badaniu CLARITY w przypadku AEs raportowanych u ≥1% pacjentów zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów grupie CLA vs PBO, u których wystąpiły: leukopenia, zmniejszenie liczby limfocytów, łysienie, alergiczne zapalenie skóry, półpasiec, zakażenie pochwy. W grupie CLA nie następujących AEs raportowanych u ≥1% pacjentów w grupie PBO (różnica CLA vs PBO na granicy istotności statystycznej): zapalenie migdałków, ból związany z zabiegami, radikulopatia.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CLARITY i CLARITY EXTENSION – nowotwory

Punkt końcowy	Populacja ^a	CLARITY						CLARITY EXTENSION					
		CLA		PBO		RR (95%CI)	RD (95% CI)	PBO/CLA		CLA/PBO		RR (95%CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Mięśniak gładkokomórkowy macicy, łagodny	ITT	430	5 (1,2)	435	1 (0,2)	5,06 (0,59; 43,12) p = 0,1382	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0991	244	0 (0,0%)	98	0 (0,0%)	-	-
Czerniak, złośliwy	ITT	430	1 (0,2)	435	0 (0,0)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766	244	0 (0,0%)	98	1 (1,0%)	0,13 (0,01; 3,28) p = 0,2183	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4184
Rak trzustki, złośliwy	ITT	430	1 (0,2)	435	0 (0,0)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766	244	0 (0,0%)	98	0 (0,0%)	-	-
Rak jajnika, złośliwy	ITT	430	1 (0,2)	435	0 (0,0)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766	244	0 (0,0%)	98	0 (0,0%)	-	-
Rak podstawnkomórkowy	ITT	430	0 (0,0)	435	0 (0,0)	-	-	244	0 (0,0%)	98	1 (1,0%)	0,13 (0,01; 3,28) p = 0,2183	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4184
Rak przewodu żółciowego z przerzutami do węzłów chłonnych	ITT	430	0 (0,0)	435	0 (0,0)	-	-	244	1 (0,4%)	98	0 (0,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374
Nowotwory złośliwe oraz niesprecyzowane	ITT	430	0 (0,0)	435	0 (0,0)	-	-	244	1 (0,4%)	98	2 (2,0%)	0,20 (0,02; 2,19) p = 0,1878	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2723

^a Populacja ITT – wyniki badania CLARITY przedstawiono w publikacji Cook 2011, wyniki badania CLARITY EXTENSION w publikacji Giovannoni 2017

W badaniu CLARITY w populacji ITT nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości nowotworów między grupą CLA a grupą PBO.

PORÓWNANIE POŚREDNIE

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim

Porównanie	Populacja ITT, OR (95%CI)													
	AEs ogółem ^a	TRAEs ogółem ^b	sAEs ogółem – bez uzgl. rzutów ^a	sAEs ogółem – z uwzgl. rzutów ^b	AEs stopnia 3 lub 4 ^b	Rezygnacja z badania ogółem ^a	Rezygnacja z badania z powodu AEs ^a	Rezygnacja z leczenia ogółem ^a	Rezygnacja z leczenia z powodu AEs ^a	Zakażenia ^b	Ciężkie zakażenia ^b	Sercowo-naczyniowe AEs ^b	Depresja ^b	Zwiększona aktywność ALT ^b
CLA vs PBO	1,59 (0,57; 4,51)	2,09 (0,11; 39,88)	1,39 (0,69; 2,82)	1,39 (0,86; 2,26)	1,19 (0,72; 1,96)	0,59 (0,30; 1,13)	0,99 (0,20; 4,80)	0,60 (0,27; 1,32)	1,75 (0,44; 7,24)	1,23 (0,94; 1,60)	1,61 (0,61; 4,45)	0,13 (0,00; 5,52)	1,54 (0,75; 3,27)	0,54 (0,11; 2,39)
CLA vs GA	1,49 (0,46; 4,83)	0,52 (0,01; 39,41)	1,45 (0,64; 3,16)	1,68 (0,99; 2,88)	0,13 (0,01; 0,99)	0,61 (0,29; 1,22)	0,63 (0,11; 3,39)	0,59 (0,23; 1,37)	0,91 (0,19; 4,08)	1,44 (1,01; 2,04)	bd	0,08 (0,00; 6,26)	1,65 (0,75; 3,72)	0,49 (0,08; 2,58)
CLA vs IFN B1a 30	1,02 (0,31; 3,65)	0,94 (0,03; 36,09)	1,58 (0,67; 3,58)	1,74 (0,99; 3,08)	bd	0,48 (0,22; 0,98)	0,54 (0,10; 2,96)	0,55 (0,18; 1,55)	1,01 (0,19; 5,07)	1,76 (1,09; 2,84)	12,24 (0,24; 4 568,77)	0,10 (0,00; 4,74)	1,40 (0,61; 3,30)	0,31 (0,06; 1,40)
CLA vs IFN B1a 44	0,58 (0,07; 4,52)	bd	1,28 (0,47; 3,40)	1,47 (0,72; 2,98)	bd	0,37 (0,17; 0,78)	0,28 (0,05; 1,55)	0,32 (0,11; 0,81)	0,37 (0,06; 1,84)	2,00 (1,29; 3,10)	3,84 (0,20; 145,18)	bd	1,71 (0,76; 3,92)	0,08 (0,01; 0,36)
CLA vs IFN B1b 250	2,63 (0,48; 13,21)	bd	1,86 (0,72; 4,89)	2,02 (1,08; 3,78)	bd	0,75 (0,32; 1,62)	0,80 (0,13; 5,02)	0,84 (0,31; 2,12)	0,68 (0,12; 3,65)	1,37 (0,74; 2,57)	bd	bd	1,36 (0,61; 3,11)	0,16 (0,03; 0,79)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,51 (0,12; 2,29)	0,27 (0,00; 18,14)	1,36 (0,48; 3,93)	2,06 (1,13; 3,80)	0,66 (0,36; 1,22)	0,33 (0,14; 0,83)	0,19 (0,02; 1,47)	bd	0,46 (0,06; 3,33)	bd	bd	bd	bd	0,16 (0,03; 0,73)
CLA vs NAT	2,78 (0,71; 11,36)	bd	1,05 (0,39; 2,68)	1,92 (1,09; 3,42)	bd	0,49 (0,20; 1,27)	0,92 (0,13; 6,80)	0,74 (0,22; 2,53)	1,14 (0,17; 7,71)	1,22 (0,80; 1,88)	bd	bd	1,25 (0,56; 2,86)	bd
CLA vs FIN	1,14 (0,33; 3,74)	bd	1,33 (0,57; 2,92)	1,41 (0,82; 2,44)	bd	0,77 (0,36; 1,59)	0,72 (0,13; 3,90)	0,71 (0,27; 1,71)	1,09 (0,23; 5,19)	1,04 (0,70; 1,53)	bd	0,13 (0,00; 5,77)	1,73 (0,78; 3,90)	0,15 (0,03; 0,69)
CLA vs ALE	0,24 (0,02; 2,23)	bd	1,02 (0,34; 2,97)	1,42 (0,65; 3,03)	bd	1,34 (0,55; 3,12)	3,90 (0,35; 56,77)	1,24 (0,37; 3,63)	1,20 (0,17; 7,54)	0,96 (0,59; 1,58)	bd	bd	2,02 (0,78; 5,28)	bd
CLA vs DMF	0,90 (0,25; 3,32)	bd	1,34 (0,56; 3,20)	1,75 (1,02; 3,02)	bd	0,57 (0,26; 1,22)	0,44 (0,08; 2,52)	0,65 (0,25; 1,64)	0,79 (0,16; 4,02)	1,11 (0,78; 1,57)	bd	bd	2,02 (0,90; 4,63)	0,23 (0,04; 1,18)
CLA vs TER	1,19 (0,33; 4,30)	bd	1,27 (0,56; 2,92)	1,27 (0,73; 2,23)	bd	0,56 (0,26; 1,17)	0,53 (0,10; 2,82)	0,52 (0,20; 1,23)	0,84 (0,17; 3,94)	1,51 (1,05; 2,18)	1,49 (0,47; 4,92)	bd	bd	0,28 (0,05; 1,28)

^a Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*) (Rozdz. 7.12.9 AKL)

^b Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*) (Rozdz. 7.12.2 AKL)

Wyniki porównania pośredniego w populacji ITT wykazały brak istotnych statystycznie różnic między kladrybiną a wszystkimi uwzględnionymi w analizie komparatorami w częstości zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem (dla porównania CLA vs GA, CLA vs IFN B1a 30 i CLA vs pegIFN B1a 125 także brak istotnych statystycznie różnic w częstości AEs związanych z leczeniem, dla pozostałych porównań brak danych), rezygnacji z badania z powodu AEs, rezygnacji z leczenia z powodu AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) bez uwzględniania rzutów choroby. W przypadku SAEs z uwzględnianiem rzutów choroby zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść CLA w przypadku porównań: CLA vs IFN B1b 250, CLA vs pegIFN B1a 125, CLA vs NAT, CLA vs DMF (dla pozostałych porównań różnice nieistotne statystycznie).

W grupie CLA zaobserwowano statystycznie istotną wyższą częstość występowania zakażeń dla porównań CLA vs GA, CLA vs IFN B1a 30, CLA vs IFN B1a 44, CLA vs TER (dla pozostałych komparatorów różnice nieistotne statystycznie), natomiast statystycznie istotną niższą częstość występowania zwiększonej aktywności ALT dla porównań CLA vs IFN B1a 44, CLA vs IFN B1b 250, CLA vs pegIFN B1a 125, CLA vs FIN.

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla limfopenii, jednego z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY, które w badaniu CLARITY EXTENSION uznane zostało za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- **Nowotwory**

Pakpoor 2015

Do przeglądu systematycznego oceniającego ryzyko zachorowania na raka u pacjentów z RMS stosujących CLA i inne DMDs włączono 11 badań oceniających CLA, DMF, FIN, TER, NAT, ALE i GA.

Wyniki wykonanej metaanalizy nie potwierdziły zwiększonej częstości występowania raka u pacjentów przyjmujących CLA w dawkach stosowanych w badaniach CLARITY i ORACLE MS w porównaniu do innych DMDs zarejestrowanych w leczeniu RMS. Zdaniem autorów przeglądu do ostatecznej oceny wpływu CLA i innych DMDs na ryzyko rozwoju raka konieczne są dalsze obserwacje profilu bezpieczeństwa.

Gałązka 2018 (abstrakt konferencyjny - 4th Congress of the European Academy of Neurology)

Ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych u pacjentów z RRMS przyjmujących kladrybinę 3,5 mg/kg (CLA) oceniano w oparciu o dane pochodzące z badań III fazy oraz dane z rejestru PREMIERE (okres obserwacji do 8 lat), częstość zdarzeń porównano z danymi światowymi (populacja referencyjna GLOBOCAN).

Standaryzowany wskaźnik zapadalności (SIR, ang. *standardised incidence ratio*) dla populacji CLA (N=923) był zbliżony do wskaźnika dla populacji referencyjnej: SIR=0,97 (95%CI: 0,44; 1,85), natomiast wartość numeryczna wskaźnika dla populacji PBO (N=641) była numerycznie niższa niż dla populacji referencyjnej - różnica nie osiągnęła istotności statystycznej: SIR=0,48, 95%CI: 0,14; 1,53). Częstość występowania nowotworów złośliwych w populacji CLA była stała i nie wzrastała w czasie.

- **Utrzymywanie się skuteczności klinicznej CLA powyżej 4 lat obserwacji**

Gerard 2018 (abstrakt konferencyjny - The Association of British Neurologists Annual Meeting 2018)

W abstrakcie konferencyjnym Gerard 2018 przedstawiono wyniki dla populacji obejmującej pacjentów z badań CLARITY, CLARITY EXTENSION, ORACLE i rejestru PREMIERE. 4 lata po przyjęciu ostatniej dawki CLA, oszacowanych metodą Kaplan-Meiera odsetek pacjentów u których rozpoczęto terapię innym lekiem immunomodulującym wyniósł 26,8%, najczęściej stosowano IFN beta-1a (12%).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Mavenclad

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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.

Limfopenia

W badaniach klinicznych, u 20%-25% pacjentów leczonych całkowitą dawką kladrybiny 3,5 mg/kg przez 2 lata w monoterapii wystąpiła przemijająca limfopenia stopnia 3, lub 4. Limfopenię stopnia 4, obserwowano u mniej niż 1% pacjentów. Największy odsetek pacjentów z limfopenią stopnia 3. lub 4. obserwowano 2 miesiące po zastosowaniu pierwszej dawki kladrybiny w każdym roku (4,0% i 11,3% pacjentów z limfopenią stopnia 3. w roku 1. i roku 2. oraz 0% i 0,4% pacjentów z limfopenią stopnia 4. w roku 1. i roku 2.). Oczekuje się, że u większości pacjentów liczba limfocytów powróci do normy lub limfopenii stopnia 1. w ciągu 9 miesięcy.

W celu zmniejszenia ryzyka ciężkiej limfopenii konieczne jest oznaczenie liczby limfocytów przed, w czasie i po leczeniu kladrybiną oraz ścisłe przestrzeganie kryteriów rozpoczęcia i kontynuacji leczenia kladrybiną.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych i podczas długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych kladrybiną w całkowitej dawce doustnej wynoszącej 3,5 mg na kg masy ciała, nowotwory złośliwe obserwowano częściej u pacjentów leczonych kladrybiną (10 przypadków na 3 414 pacjento-lat [0,29 przypadku na 100 pacjento-lat]) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (3 przypadki na 2 022 pacjento-lat [0,15 przypadku na 100 pacjento-lat]).

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki analizy skuteczności pochodzące z porównania pośredniego przeprowadzonego w analizie wnioskodawcy nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o większej lub mniejszej skuteczności kladrybiny w porównaniu do innych leków immunomodulujących obecnie refundowanych w Polsce, ze względu na to, że dane są niepełne, a badania włączone do porównania pośredniego – zbyt zróżnicowane.

Jedynie w przypadku rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dostępne dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego kladrybiny względem większości komparatorów (brak porównania z interferonem beta-1b 250 oraz peginterferonem beta-1a). W przypadku tego punktu końcowego wyniki porównania pośredniego w populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) wskazują na statystycznie istotną różnicę na korzyść kladrybiny (CLA) dla porównania z octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a 30 µg (IFN B1a 30) oraz interferonem beta-1a 44 µg (IFN B1a 44), a także fumaranem dimetylu (DMF) i teryflunomidem (TER), z tym że różnice dla tych dwóch ostatnich porównań są na granicy istotności statystycznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania kladrybiny z natalizumabem (NAT), fingolimodem (FIN) i alemtuzumabem (ALE). Potencjalnej większej skuteczności CLA względem części komparatorów, wskazywanej przez wynik dla ARR, w większości przypadków nie można jednak potwierdzić wynikami dla pozostałych punktów końcowych, głównie ze względu na niekompletność danych, ale także ze względu na nieistotność statystyczną wyników otrzymanych w porównaniu pośrednim. Jedynie w przypadku porównań CLA vs IFN B1a 44 i CLA vs DMF wyniki dla innego punktu końcowego potwierdzają wyższą skuteczność CLA: w pierwszym przypadku jest to wynik dla 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP), w drugim dla 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP).

W subpopulacji z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES), nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ARR względem ALE, FIN i NAT, tj. komparatorów, które zgodnie z zapisami obecnie refundowanych programów lekowych należałoby uznać za na najwłaściwsze dla tej subpopulacji, na co zresztą wskazuje sam wnioskodawca (Rozdz. 14 AKL). Co więcej w przypadku porównania z NAT istotność statystyczną osiągnęła różnica na niekorzyść CLA, tj. dla punktu końcowego brak rzutów choroby (RF). Dla pozostałych punktów końcowych różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Jedyna istotna statystycznie różnica na korzyść CLA dotyczyła ARR w porównaniu CLA vs TER.

W przypadku subpopulacji z brakiem odpowiedzi na leczenie (SOT) dostępne dane były tak ograniczone, że pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego tylko w zakresie ARR i tylko dla trzech komparatorów (IFN B1a, FIN, ALE), a otrzymane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, co nie pozwala na wysnucie jakichkolwiek wiarygodnych wniosków odnośnie tej subpopulacji.

O ile wyniki badania CLARITY potwierdzają skuteczność kladrybiny w porównaniu z placebo w populacji HDA i w przypadku punktu końcowego ARR w analizie post-hoc także dla subpopulacji RES, trudno jest wysnuć jakiegokolwiek wnioski odnośnie subpopulacji SOT, głównie ze względu na niewielką liczbę analizowanych pacjentów (w badaniu CLARITY łącznie w obu grupach 51 osób), ale także też na różnice, jakie mają miejsce między subpopulacją SOT w badaniu CLARITY, a subpopulacją SOT w warunkach polskich. Należy zwrócić uwagę, że w polskich warunkach refundacyjnych w przypadku częściowego braku odpowiedzi na leczenie, pacjent leczony w ramach programu B.29 może dokonać zmiany leku immunomodulującego na inny lek (na co zresztą zwrócił uwagę sam wnioskodawca), tymczasem w badaniu CLARITY pacjenci z niepowodzeniem ≥ 2 terapii DMDs byli wykluczeni z badania (Deeks 2018). Populacja badania CLARITY różni się też od potencjalnej populacji polskiej wiekiem pacjentów, w badaniu CLARITY średnia wieku włączanych pacjentów wynosiła 38-39 lat, natomiast wg danych NFZ w Polsce średni wiek pacjentów z rozpoznaniem G35 (Stwardnienie rozsiane) wynosi ok. 49 lat.

Porównanie pośrednie wykonane w ramach oceny bezpieczeństwa uwzględnia wszystkie komparatory, jednak analiza wyników możliwa była tylko dla populacji ITT – szerszej niż populacja wnioskowana. Nie wykazano w niej istotnych statystycznie różnic względem komparatorów w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem ani ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) bez uwzględniania rzutu choroby. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku sAEs z uwzględnieniem rzutu choroby, dla porównań z IFNB1b, pegIFNB1a i DMF, różnice osiągnęły istotność statystyczną i były na niekorzyść CLA.

Wyniki porównania pośredniego wskazują statystycznie istotną wyższą częstość występowania zakażeń ogółem dla porównań CLA vs GA, CLA vs IFN B1a 30, CLA vs IFN B1a 44, CLA vs TER (dla pozostałych komparatorów różnice nieistotne statystycznie). W przypadku ciężkich zakażeń różnice nie osiągnęły istotności statystycznej, z tym że porównanie pośrednie możliwe było do przeprowadzenia tylko dla trzech porównań (CLA vs IFN B1a 30, CLA vs IFN B1a 44 i CLA vs TER).

Należy podkreślić, że w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego dla limfopenii, jednego z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY, które w badaniu CLARITY EXTENSION uznane zostało za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania. W badaniu CLARITY limfopenia wystąpiła u 21,6% pacjentów z grupy CLA (dla porównania w grupie PBO u 1,8%) i choć wyniki badania CLARITY EXTENSION wskazują, że z czasem poziom limfocytów u większości pacjentów ulega normalizacji (grupa CLA/PBO 9,2%) to jest to zdarzenie niepożądane niezwykle istotne w kontekście mechanizmu działania kladrybiny. Podobnie jak wystąpienie półpaśca, które choć dotyczyło stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów (badanie CLARITY: CLA 1,9%, PBO 0%), to zgodnie z danymi literaturowymi jest jednym z najbardziej klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych dla CLA (Deeks 2018).

Zarówno w przypadku oceny skuteczności jak i oceny bezpieczeństwa jednym z podstawowych ograniczeń jest brak danych długoterminowych. Dostępne dane są szcążkowe i wskazują, że u pewnego odsetka pacjentów po kilku latach od przyjęcia ostatniej dawki leku następuje nawrót choroby (abstrakty konferencyjne Dive 2017, Gerard 2018).

Zastanawiające jest, że do tej pory nie opublikowano pełnych danych z prospektywnego rejestru PREMIERE (8-letni follow-up) obejmującego pacjentów, którzy uprzednio uczestniczyli w próbach klinicznych dotyczących kladrybiny. Informacje z tego rejestru pojawiają się co prawda w doniesieniach konferencyjnych, niemniej jednak są zbyt wybiórcze (m.in. potwierdzenie, że Mavenclad nie zwiększa ryzyka nowotworów złośliwych – Gałązka 2018, odwracalność limfocytopenii – Soelberg-Sorensen 2018, Stuve 2018) i szcążkowe, aby można było uznać, że długoterminowe bezpieczeństwo kladrybiny jest dobrze opisane. Tym bardziej, że w przypadku innych leków immunomodulujących zdarzało się, że dopiero porejestracyjne monitorowanie bezpieczeństwa pozwalało zidentyfikować istotne zdarzenia niepożądane, takie jak postępująca encefalopatia wieloogniskowa (PML) w przypadku natalizumabu, sercowo-naczyniowe AEs w przypadku fingolimodu czy wtórne niedobory odpornościowe w przypadku alemtuzumabu (Deeks 2018).

Brak pełnych danych długoterminowych istotny jest m.in. w kontekście oceny wpływu kladrybiny na częstość zachorowania na nowotwory. W badaniu CLARITY nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości nowotworów między grupą przyjmującą CLA a grupą przyjmującą PBO, choć wartości numeryczne w grupie CLA były wyższe (nowotwory łagodne: 5 vs 1, nowotwory złośliwe: 3 vs 0). Późniejsze metaanalizy obejmujące dane z badań dotyczących CLA (Pakpoor 2015, abstrakt konferencyjny Gałązka 2018), a także z rejestru PREMIERE (abstrakt konferencyjny Gałązka 2018) również nie potwierdziły, aby kladrybina zwiększała ryzyko wystąpienia nowotworów. Niemniej jednak ostateczna ocena wpływu CLA na ryzyko rozwoju nowotworów wymaga dalszych obserwacji profilu bezpieczeństwa.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach wnioskowanego programu lekowego

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. kladrybinę (CLA) porównano z:

CUA: interferonem beta-1a (IFN β -1a) interferonem beta-1b (IFN β -1b), peginterferonem beta-1a (pegIN β -1a), fumaranem dimetylu (DMF), octanem glatirameru (GA), teryflunomidem (TER).

CMA: alemtuzumabem (ALEM), natalizumabem (NAT), fingolimodem (FIN)

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz łączną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

CUA: 50 lat (dożywności)

CMA: 5 lat

Dyskontowanie

CUA: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

CMA: 5% dla kosztów

Model

CUA: Wykorzystano kohortowy model Markowa. Składa się z 11 stanów zdrowotnych, które określono na podstawie stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS, bez uwzględnienia postaci choroby (RRMS/SPMS) – założono, że ewentualne różnice w tempie progresji choroby uwzględniono w uśrednionych prawdopodobieństwach przejść pomiędzy poszczególnymi stanami. W pierwszym cyklu modelu pacjenci zostali przydzieleni do poszczególnych stanów zgodnie z wyjściową strukturą populacji pacjentów wg EDSS w badaniu CLARITY. Struktura modelu zakłada, że w każdym cyklu (rocznym) pacjent może:

- przejść do stanu o niższym stopniu niepełnosprawności (tj. niższym wyniku w skali EDSS), co może nastąpić np. w efekcie zastosowanego leczenia
- pozostać w danym stanie modelu
- przejść do stanu o wyższym stopniu niepełnosprawności (tj. wyższym wyniku w skali EDSS), co odpowiada objawom postępującej choroby
- umrzeć z powodu choroby lub z innych przyczyn.

W każdym ze stanów pacjenci są obciążeni ryzykiem wystąpienia rzutu choroby (jednego lub więcej), które były modelowane jako zdarzenia, a nie osobne stany zdrowotne.

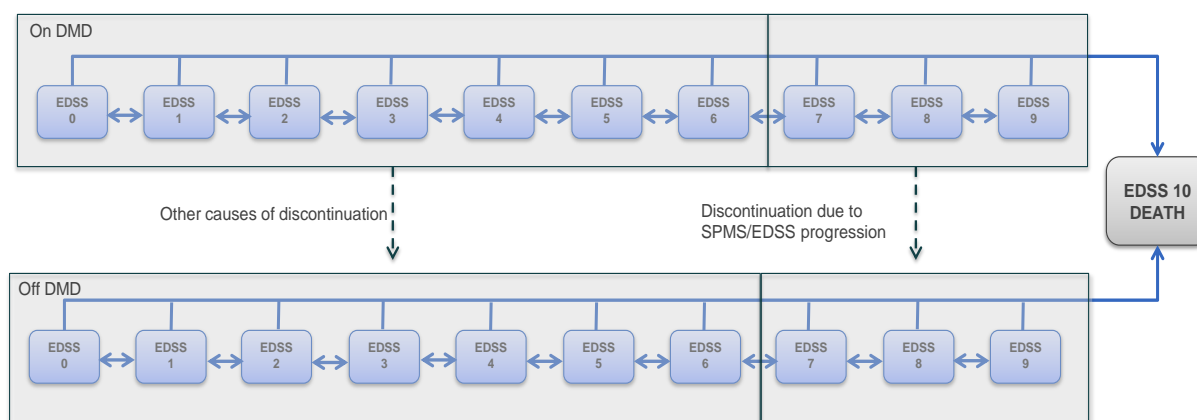
Śmiertelność pacjentów zależała od aktualnego wieku – prawdopodobieństwa zgonu w każdym cyklu obliczano na podstawie danych GUS dot. umieralności wg wieku i płci w populacji ogólnej, powiększonej o standaryzowany wskaźnik umieralności chorych na SM.

Modelowanie przebiegu choroby w przypadku stosowania poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby (DMD) opierało się na skorygowaniu parametrów naturalnego przebiegu choroby (progresji bez stosowania aktywnego leczenia) o wyniki skuteczności DMD względem braku aktywnego leczenia. Założono, że stosowanie DMD ma wpływ na:

- spowolnienie tempa progresji niepełnosprawności w czasie, tj. zmniejszenie prawdopodobieństwa przejścia do stanów zdrowotnych z wyższym stopniem wg EDSS
- zmniejszenie rocznej liczby rzutów choroby
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Pacjenci stosujący aktywne leczenie (DMD) mogą je zakończyć w każdym cyklu modelu z powodu: braku odpowiedzi na leczenie, utraty możliwości chodzenia ($EDSS \geq 6$), nietolerancji leczenia lub z innych przyczyn. Założono także, że efekt leczenia osiągnięty przez pacjenta na początku (w pierwszym cyklu modelu) ulega stopniowemu zmniejszaniu w kolejnych latach, natomiast w przypadku zakończenia leczenia DMD następuje natychmiastowa utrata osiągniętego efektu leczenia (dalej modelowany jest naturalny przebieg choroby).

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak badań RCT porównujących kladrybinę z aktywnym komparatorem, wnioskodawca w ramach AKL przeprowadził porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej. Jedynie w przypadku rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dostępne dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego kladrybiny względem większości komparatorów (brak porównania z interferonem beta-1b 250 oraz peginterferonem beta-1a). W przypadku tego punktu końcowego wyniki porównania pośredniego w populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) wskazują na statystycznie istotną różnicę na korzyść kladrybiny (CLA) dla porównania z octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a 30 µg (IFN B1a 30) oraz interferonem beta-1a 44 µg (IFN B1a 44), a także fumaranem dimetylu (DMF) i teryflunomidem (TER), z tym że różnice dla tych dwóch ostatnich porównań są na granicy istotności statystycznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania kladrybiny z natalizumabem (NAT), fingolimodem (FIN) i alemtuzumabem (ALE). Ograniczenia analizy klinicznej opisano w Rozdz. 4 niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków modyfikujących przebieg choroby (DMD);
- koszty podania lub wydania leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programów lekowych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;

- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego;
- koszty leczenia rzutów choroby;
- inne bezpośrednio medyczne koszty stwardnienia rozsianego (zależne od stopnia niepełnosprawności według EDSS)
- dodatkowo z perspektywy społecznej – koszty niemedyce (w tym koszty opieki nieformalnej) oraz koszty pośrednie (utraconej produktywności). – AE wnioskodawcy s. 102-103

Koszty wnioskowanej technologii (CUA/CMA)

Cenę hurtową brutto (CHB) produktu leczniczego Mavenclad obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Merck sp. z o.o.) urzędowej ceny zbytu (UCZ) powiększonej o urzędową marżę hurtową w wysokości 5% UCZ. Uwzględniono finansowanie leku w ramach [REDACTED].

Tabela 29. Koszty preparatu Mavenclad (kladrybina)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	CHB z RSS [zł]
Mavenclad, tabletki, op. 1 szt. 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mavenclad, tabletki, op. 4 szt. 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mavenclad, tabletki, op. 6 szt. 10 mg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie z ChPL Mavenclad „zalecana dawka całkowita produktu Mavenclad to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4. Nie badano ponownego rozpoczęcia leczenia po roku 4.”. Zatem jeden cykl leczenia składa się z 8 – 20 tabletek kladrybiny. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie ze schematem dawkowania kladrybiny (ChPL Mavenclad, projekt programu lekowego), *po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4. (i kolejnych latach)*, zatem od 3. roku koszt kladrybiny wynosi 0 zł.

Koszty komparatorów (CUA/CMA)

Koszty komparatorów (leków stosowanych w programach lekowych B.29 i B.46) oszacowano w oparciu o dane refundacyjne NFZ (komunikaty DGL za okres marzec 2017 r. – luty 2018 r.). Wyjątkiem jest alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada), dla którego przyjęto koszt zgodny z limitem finansowania określonym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32), ze względu na brak możliwości wiarygodnego oszacowania ceny w oparciu o komunikaty DGL (tylko w dwóch miesiącach zaraportowano refundację leku). Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Koszty komparatorów

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy [zł] ^b	Sposób dawkowania	Koszt roczny na 1 pacjenta [zł]
CLA	tabl.		patrz powyżej	
CUA				
DMF	kaps.	38,59	Pierwsze 7 dni terapii: 120 mg (1 kaps.) /dzień Po 7. dniu: 240 mg (2 kaps.) /dzień ^d	28 189,09
GA	mg	3,84	Dawka: 20 mg/dobę ^e Dawka 40 mg: 3 × 40 mg / tydzień ^f	24 232,78 ^g
IFNβ-1a (Avonex) ^a	μg	16,65	30 μg / tydzień ^h	26 067,86
IFNβ-1a (Rebif) ^a	μg	4,77	3 × 44 μg /tydzień ⁱ	32 840,49
IFNβ-1b	1 zestaw (250 μg)	131,96	1 zest. 250 μg / 2 dni ^j	24 099,86
pegINFnβ-1a	μg	7,99	125 μg / 2 tygodnie ^k	26 068,81
TER	mg	4,86	14 mg / dobę ^l	24 851,61
CMA				
ALEM	mg	2 823,66 ^c	1. kurs: 60 mg 2. kurs (12 miesięcy po 1. kursie): 36 mg ^m	1. rok: 169 419,60 2. rok: 101 651,76
NAT	mg	17,15	300 mg / 4 tygodnie ⁿ	67 111,17
FIN	mg	441,62	0,5 mg / dobę ⁿ	80 650,91

^a Avonex - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Rebif - roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

^b oszacowany na podstawie komunikatów DGL NFZ za okres marzec 2017 r. – luty 2018 r.

^c limit finansowania zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 26/04/2018)

^d zgodnie z ChPL Tecfidera

^e zgodnie z ChPL Copaxone 20 mg

^f zgodnie z ChPL Copaxone 40 mg

^g obliczono jako średni koszt roczny ważony liczbą zrefundowanych jednostek: produktów leczniczych Copaxone 20 mg i Remurel oraz produktu leczniczego Copaxone 40 mg w 2017 r.

^h zgodnie z ChPL Avonex

ⁱ zgodnie z ChPL Rebif

^j zgodnie z ChPL Betaferon

^k zgodnie z ChPL Plegridy

^l zgodnie z ChPL Aubagio

^m zgodnie z ChPL Lemtrada

ⁿ zgodnie z programem lekowym B.46

W CUA koszty komparatorów – w związku z ich stałym stosowaniem – *były naliczane w dowolnym cyklu modelu, aż do zakończenia terapii z powodu osiągnięcia progowej wartości EDSS, zakończenia leczenia z innych przyczyn lub zgonu.*

Koszty podania lub wydania leków (CUA/CMA)

Koszty podania lub wydania leków zostały oszacowane w oparciu o wcześniejsze analizy ekonomiczne i analizy wpływu na budżet leków stosowanych w leczeniu SM, refundowanych w ramach programów leków B.29 i B.46 oraz o katalog świadczeń szpitalnych, realizowanych w ramach programach lekowych NFZ (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 44/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2018 r.).

Na podstawie schematu dawkowania kladrybiny (ChPL Mavenclad) przyjęto, że pacjent otrzymuje jednorazowo liczbę tabletek przypadających na jeden cykl leczenia.

W przypadku stosowania ALEM lub IFN β -1a (Rebif), konieczne jest zastosowanie premedykacji:

- ALEM:
 - przez trzy pierwsze dni każdego kursu leczenia, bezpośrednio przed podaniem ALEM, należy zastosować kortykosteroidy – w badaniach klinicznych stosowano 1000 mg metyloprednizolonu przez pierwsze 3 dni każdego kursu
 - od pierwszego dnia każdego kursu leczenia, należy wprowadzić doustną profilaktykę zakażenia wirusem herpes i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia ALEM – w badaniach klinicznych stosowano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny
 - przed podaniem ALEM można również rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych lub przeciwgorączkowych
- IFN β -1a (Rebif) – *w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych z podaniem produktu leczniczego Rebif zalecane jest podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu (ChPL Rebif). Generalnie, przeciwgorączkowy lek przeciwbólowy nie jest znaczącym wydatkiem (koszt jednej tabletki może nie przekraczać 1 zł (na przykładzie produktu leczniczego APAP. Dostęp online <https://bazalekow.mp.pl/lek/68040,Apap-tabletki>, data dostępu 18.04.2018 r.), w związku z czym kosztu tego nie uwzględniono w niniejszej analizie.*

Tabela 32. Koszty podania lub wydania leków

Substancja	Założenie dotyczące trybu podania lub wydania leku	Świadczenie	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [zł]
CUA					
DMF	Lek w postaci kapsulek, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie ^a oraz, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu ^e	108,16	6,52 wizyt (365,25 dni / (2*28 dni))	705,45
GA	Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie ^a oraz, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)				
IFN β -1a					
IFN β -1b					
pegIFN β -1a					
TER	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (analogicznie jak fumaran dimetylu); przyjęto, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)				
CMA					
ALEM	Lek podawany w postaci infuzji dożylną trwającej około 4 godzin, w związku z czym przyjęto, że podanie ma miejsce w ramach hospitalizacji ^b	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu ^f	486,72	1. rok: 4 osobodni 2. rok: 2 osobodni	1. rok: 1 946,88 + 487 ^h 2. rok: 973,44 + 485 ^h

Substancja	Założenie dotyczące trybu podania lub wydania leku	Świadczenie	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [zł]
NAT	Natalizumab przyjmuje się we wlewie dożylnym, wobec czego przyjęto, że podanie natalizumabu wymaga hospitalizacji ^c	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu ^g	486,72	13,04 hospitalizacji jednodniowych	6 349,09
FIN	Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie ^d ; przyjęto, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu ^e	108,16	6,52 wizyt	705,45
Technologia wnioskowana					
CLA	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjentowi jednorazowo wydawana jest liczba tabletek zapewniająca jeden cykl terapii (pacjent stosuje lek przez dwa cykle, każdy cykl składa się z dwóch tygodni terapii)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu ^e	108,16	1 wizyta	108,16

^a na podstawie AWA Tecfidera 2014, BIA Tysabri 2016

^b na podstawie AWA Lemtrada 2015

^c na podstawie AE Gileny 2017

^d na podstawie BIA Tysabri 2016

^e kod świadczenia: 5.08.07.0000004

^f kod świadczenia: 5.08.07.0000001

^g kod świadczenia: 5.08.07.0000003

^h premedykacja – koszt premedykacji z perspektywy NFZ obliczony w oparciu o Lemtrada AWA 2015: koszty podania i premedykacji 2 359 zł w 1. roku i 1 421 zł w 2. roku (Lemtrada AWA 2015); przy 4 i 2 osobodniach hospitalizacji (liczby zgodne z długością podawania) oraz koszcie osobodnia na poziomie 468 zł w 2015 roku (obliczone jako 9 pkt [NFZ 2/2015/DGL/1] × 52 zł/pkt [NFZ 2015]; koszty premedykacji wynoszą: 487 zł (2 359 zł - 4 × 468 zł) w 1. roku oraz 485 zł (1 421 zł - 2 × 468 zł) w 2. roku.

Koszty monitorowania leczenia w ramach programów lekowych (CUA/CMA)

Koszty monitorowania leczenia przyjęto w oparciu o katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych NFZ (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 44/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2018 r.) – roczny koszt diagnostyki w programach lekowych leczenia stwardnienia rozsianego wynosi 1 297,92 zł (szczegółowy wykaz świadczeń realizowanych w ramach ryczałtu: AE wnioskodawcy s. 93 i s. 225).

Tabela 33. Koszty monitorowania leczenia

Świadczenie	Ryczałt roczny	Uwagi
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego ^a	1 297,92 zł	Rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie, lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego ^b		

^a kod świadczenia: 5.08.08.0000036

^b kod świadczenia: 5.08.08.0000053

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (CUA/CMA)

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały oszacowane na podstawie katalogów świadczeń NFZ (ambulatoryjnych i szpitalnych), analiz ekonomicznych innych leków stosowanych w leczeniu SM oraz założeń własnych wnioskodawcy. Wszystkie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych leżą po stronie płatnika publicznego – są zatem takie same w każdej z przyjętych w analizie perspektyw. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świadczenia [zł]	CLA [%]	ALEM [%]	FIN [%]	NAT [%]	DMF [%]	GA [%]	IFNβ-1a [%]			IFNβ-1b [%]	pegINF β-1a [%]	TER [%]
									Rebif 22μg	Rebif 44μg	Avonex			
Reakcja w miejscu infuzji	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00	0,0	90,1	0,0	23,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Reakcja w miejscu iniekcji		0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	55,9	71,9	75,7	27,1	66,2	83,8	0,0
PML	BIA Tysabri 2016	11 548,55	0,0	0,0	0,001	0,213	0,001	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Obrzęk płamki	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" ^a	130,00	0,0	0,0	0,394	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Nadwrażliwość na lek		130,00	0,0	0,0	0,0	3,987	0,0	11,707	1,198	1,198	1,198	5,180	1,198	0,0
Objawy grypopodobne		130,00	1,3	1,1	0,5	0,1	1,2	0,7	2,9	6,4	7,8	8,4	6,7	0,1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	F46 - Choroby jamy brzusznej	1 668,70	24,5	22,8	30,4	22,8	35,2	18,6	22,8	21,0	26,4	22,8	22,8	39,4
Zaburzenia związane z tarczycą	K47 - Choroby tarczycy	1 476,45	5,1	11,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,7	2,6	1,7	4,7	1,2	1,2
Infekcje ciężkie	D37F - Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.	1 806,63	2,8	2,3	2,2	1,9	2,1	1,6	0,7	0,7	3,0	2,0	0,7	2,0
Nowotwór złośliwy	J47 - Duże guzy skóry ^b	2 041,61	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
ITP	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP (grupy S05, S06, S07) za 2016 rok, ważona liczbą hospitalizacji ^c	2 137,80	-	bd	bd	bd	-	-	-	-	-	-	-	-
Łączny koszt leczenia [zł]			549,46	602,93	578,59	474,53	656,49	385,06	436,04	423,72	543,79	515,66	433,13	724,10

PML – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna

^a zgodnie z katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; (Zarządzenie nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późn. zm.)

^b Wybór grupy JGP uzasadniony faktem, że rak skóry był najczęściej raportowanym nowotworem złośliwym w programie oceny kladrybiny

^c zgodnie ze statystyką JGP NFZ: S05 – liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł; S06 – liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł; S07 – liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł; zgodnie z AE wnioskodawcy (tab. 23, s. 68) koszt nie został uwzględniony w CUA, gdyż dotyczy jedynie ALEM i NAT, porównywanych w ramach CMA, jednak w CMA również nie został uwzględniony koszt ITP (AE wnioskodawcy: tab. 81, s. 234)

Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego (CUA/CMA)

W projekcie programu lekowego założono, że – zgodnie z ChPL Mavenclad – kladrybina jest stosowana w 1. i 2. roku leczenia, natomiast 3. i 4. rok leczenia opierają się na monitorowaniu stanu zdrowia pacjenta. W AE wnioskodawcy przyjęto, że w ramach monitorowania każdy pacjent odbędzie jedną wizytę ambulatoryjną w roku 3. i 4. oraz będzie miał wykonane jedno badanie MRI (w roku 3.). Koszty powyższych świadczeń oszacowano w oparciu o katalogi świadczeń ambulatoryjnych NFZ. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35. Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów w 3. i 4. roku leczenia

Rok terapii	Liczba wizyt ambulatoryjnych ^a	Koszt wizyt ambulatoryjnych	Liczba badań MRI ^b	Koszt badań MRI	Łączny roczny koszt
3.	1	121,00 zł	1	605,00 zł	726,00 zł
4.	1		0		121,00 zł

^a W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu 5.30.00.00000131 – zgodnie z załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. (Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK))

^b MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym 5.03.00.00000782 – zgodnie z załącznikiem nr 4 do zarządzenia nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych)

Koszty leczenia rzutów choroby (CUA)

Koszt leczenia rzutu choroby przyjęto na podstawie badania *Selmaj 2017*, gdzie został oszacowany jako różnica 3-miesięcznych kosztów choroby między grupami pacjentów: z oraz bez rzutu choroby – wyniósł 3 934 zł. W AE wnioskodawcy przyjęto wartość 3 949,36 zł – zaktualizowaną o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2017 (wynoszący 1,003904).

Komentarz analityka Agencji

Należy zwrócić uwagę, że oszacowany koszt leczenia rzutów choroby zawiera wszystkie kategorie kosztów, również koszty pośrednie w postaci np. zwolnienia lekarskiego (nieobecność w pracy, zasiłek chorobowy) i opieki nieformalnej.

Koszt kolejnej terapii – średni koszt terapii w ramach programu lekowego B.29 (CMA)

W związku z przyjętym w CMA 5-letnim horyzontem czasowym, konieczne było oszacowanie kosztów leczenia kladrybiną w 5. roku (pomimo iż zgodnie z ChPL Mavenclad lek jest podawany wyłącznie w roku 1. i 2.) – arbitralnie założono, że będą one równe średniemu kosztowi leczenia w programie lekowym B.29 i wyniosą 29 361,69 zł. Powyższe założenie jest założeniem konserwatywnym, gdyż potencjalnie może nie odpowiadać praktyce klinicznej i zawyżać łączny koszt leczenia kladrybiną. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36. Koszt terapii kladrybiną w 5. roku – średni koszt leczenia w programie lekowym B.29

Substancja czynna	Liczba pacjentów ^a	Udział w liczbie pacjentów [%]	Średni roczny koszt leczenia [zł]
DMF	1 589	15,9	31 158,95
GA	1 676	16,8	27 550,61
IFNβ-1a	2 543	25,5	31 842,56
IFNβ-1b	3 106	31,1	27 394,91
pegINFβ-1a	179	1,8	29 363,86
TER	13	0,1	27 854,17
ALEM	5	0,0	56 926,50
NAT	304	3,0	75 394,02
FIN	570	5,7	83 290,13

Substancja czynna	Liczba pacjentów ^a	Udział w liczbie pacjentów [%]	Średni roczny koszt leczenia [zł]
Łącznie	9 984	100,0	B.29: 29 361,69 B.29 i B.46: 33 854,17

^a oszacowano na podst. komun katów DGL NFZ oraz dawkowania leków w programie

Komentarz analityka Agencji

Powyżej oszacowane roczne koszty leczenia w programie lekowym B.29 są niezgodne z kosztami komparatorów przyjętymi w analizie wnioskodawcy (Tabela 31.).

Koszty przebiegu naturalnego choroby (CUA)

W modelu uwzględniono również pozostałe koszty związane z chorobą, obejmujące koszty leczenia objawowego (koszty pozostałych leków, hospitalizacji, badań diagnostycznych, konsultacji lekarskich). Zostały one przypisane osobno każdemu stanowi w modelu na podstawie badania *Selmaj 2017*, w którym oszacowano powyższe koszty dla każdego stanu niesprawności wg EDSS. Przyjęto, że całość kosztów ponosi płatnik publiczny, a zatem perspektywy analizy (płatnika i wspólna) są tożsame. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37. Koszty leczenia objawowego w zależności od stanu sprawności wg skali EDSS

Rodzaj kosztów	EDSS 0-3 Średnia (SD) [zł]	EDSS 4-6 Średnia (SD) [zł]	EDSS 7-9 Średnia (SD) [zł]
Bezpośrednie medyczne, w tym:	7 348	12 004	8 856
Hospitalizacje	1 824 (5 248)	4 512 (8 124)	4 352 (9 374)
Przyjęcia jednodniowe	1 723 (3 536)	1 696 (6 423)	686 (2 562)
Konsultacje	870 (1 666)	1 022 (1 555)	1 000 (1 737)
Badania diagnostyczne	1 272 (1 677)	713 (1 407)	362 (835)
Pozostałe leki (inne niż DMD)	1 658 (3 605)	4 062 (8 173)	2 457 (4 494)

Użyteczności stanów zdrowia (CUA)

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd badań zawierających użyteczności w populacji dorosłych pacjentów z RRSM. Na podstawie publikacji *Selmaj 2017* w analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności zestawione w poniższej tabeli. W modelu uwzględniono również utratę użyteczności na skutek wystąpienia rzutów choroby oraz zdarzeń niepożądanych.

Tabela 38. Wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Selmaj 2017 przyjęte w CUA wnioskodawcy

Stan EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Użyteczność	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030

Obniżenie użyteczności w związku z wystąpieniem rzutu choroby w analizie podstawowej oraz założenie o braku różnic między rzutem wymagającym i niewymagającym hospitalizacji, przyjęto na podstawie *Orme 2007*. Oszacowana utrata QALY na skutek wystąpienia rzutu choroby wynosi ok. 0,01. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 39. Redukcja użyteczności na skutek wystąpienia rzutu choroby

Rzut choroby	Czas trwania [dni]	Redukcja użyteczności	Utrata QALY/rzut choroby ^a
Wymagający hospitalizacji	34,41	-0,071	-0,007
Niewymagający hospitalizacji	38,64		-0,008

^a oszacowane jako: redukcja użyteczności × czas trwania rzutu / 365,25 dni

Obniżenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie oceny NICE ALEM, *Phillips 2015*, *Boye 2011*, *Shingler 2015*, *Trogdon 2016* oraz założeń własnych. W zależności od rodzaju zdarzenia, oszacowana utrata QALY wynosi od 0,0002 do 0,1160. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40. Redukcja użyteczności na skutek wystąpienia zdarzenia niepożądanego

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania [dni]	Redukcja użyteczności	Utrata QALY/zdarzenie
Reakcja w miejscu infuzji	5 ^a	-0,011 ^f	-0,0002
Reakcja w miejscu iniekcji	365,25 ^b	-0,011 ^g	-0,0110
	182,625 ^b		-0,0055
	52 ^b		-0,0016
	28 ^b		-0,0008
	13 ^b		-0,0004
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	93,1 ^c	-0,200 ^a	-0,0510
Infekcje ciężkie	14 ^d	-0,190 ^h	-0,0073
Obrzęk płamki	84 ^a	-0,040 ^a	-0,0092
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 ^e	-0,240 ^h	-0,0053
Nadwrażliwość na lek	7 ^a	-1,000 ^a	-0,0192
Zaburzenia związane z tarczycą	365,25 ^a	-0,110 ^a	-0,1100
Objawy grypopodobne	7 ^d	-0,210 ⁱ	-0,0040
Nowotwór złośliwy	365,25 ^d	-0,116 ^j	-0,1160
ITP	28 ^a	-0,90 ^a	-0,0069

^a na podstawie oceny NICE ALEM

^b założenie wnioskodawcy: zdarzenie trwa jeden dzień, częstość zależy od dawkowania (od 1/miesiąc do 1/dzień)

^c założenie wnioskodawcy: średnie leczenie sterydami przeciwko syndromowi odbudowy układu odpornościowego związanego z PML trwa 13,3 tygodni

^d założenie wnioskodawcy

^e na podstawie *Phillips 2015*

^f założenie wnioskodawcy: przyjęto jak dla reakcji w miejscu iniekcji

^g na podstawie *Boye 2011*

^h na podstawie *Shingler 2015*

ⁱ założenie wnioskodawcy: przyjęto jak przy leczeniu wirusowego zapalenia wątroby

^j na podstawie *Trogdon 2016*

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oszacowań przeprowadzonych w ramach AE wnioskodawcy. Ze względu na uwzględnione w analizie podstawowej dane kosztowe, leżące po stronie płatnika publicznego, perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama z perspektywą NFZ. W związku z powyższym w analizie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ.

CUA

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – CUA (perspektywa NFZ/wspólna)

Parametr	CLA	DMF	GA	IFNβ-1a		IFNβ-1b	pegINF β-1a	TER
				Rebif 44μg	Avonex			
Wariant z RSS								
Koszt leczenia [zł]		280 859	263 003	273 315	264 160	270 522	251 883	261 243
Koszt inkrementalny [zł] KLA vs. komparator	-	115 563	134 300	124 223	133 351	126 942	145 682	136 351
Efekt [QALY]	12,339	11,349	11,311	11,261	11,316	11,345	11,274	11,326
Efekt inkrementalny [QALY] KLA vs. komparator	-	0,990	1,028	1,078	1,024	0,995	1,065	1,013
ICUR [zł/QALY] KLA vs. komparator	-							
Wariant bez RSS								
Koszt leczenia [zł]		280 859	263 003	273 315	264 160	270 522	251 883	261 243
Koszt inkrementalny [zł] KLA vs. komparator	-	144 045	162 783	152 705	161 833	155 425	174 164	164 833
Efekt [QALY]	12,339	11,349	11,311	11,261	11,316	11,345	11,274	11,326
Efekt inkrementalny [QALY] KLA vs. komparator	-	0,990	1,028	1,078	1,024	0,995	1,065	1,013
ICUR [zł/QALY] KLA vs. komparator	-							

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kladrybiny w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” w miejsce wszystkich komparatorów, tj. leków obecnie stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” jest

[Redacted text block]

[Redacted text block]

CMA**Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej – CMA (perspektywa NFZ/wspólna)**

Parametr	CLA	ALEM	NAT	FIN
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [zł] ^a	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [zł] KLA vs. komparator	-	████████	████████	████████
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [zł] KLA vs. komparator	-	████████	████████	████████

^a koszt 5-letni, zdyskontowany

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kladrybiny w miejsce ALEM, NAT lub FIN (przy uwzględnieniu RSS) jest ██████████

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych od kosztów ich uzyskania (pegINFβ-1a) wynosi ██████████ zł.

W związku z nieprzedstawieniem w AKL wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ocenianej technologii nad obecnie refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości**CUA**

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa – wariant z RSS

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie 23 możliwe scenariusze – większość z nich potwierdziła wnioski z analizy podstawowej, wykazując, iż CLA jest ██████████

[Redacted text block]

Analiza probabilistyczna – wariant z RSS

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej CLA względem poszczególnych komparatorów (analiza jednoramienna), przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7,



CMA

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmiany następujących parametrów:

- okres publikacji komunikatów DGL NFZ (cały 2017 rok)
- źródło danych o cenach (Obwieszczenie MZ)
- pozostałe koszty (roczny koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego)
- horyzont czasowy (4 lata)
- stopa dyskontowa dla kosztów (0%)
- udziały w rynku komparatorów (ALEM: 7,3%; NAT: 31,7%; FIN: 61%)
- cena ALEM (-10% ceny z Obwieszczenia MZ)
- roczna liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem produktu leczniczego Mavenclad (4)
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (koszt monitorowania jak w programie lekowym B29. i B.46 oraz zerowy koszt monitorowania)
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (uwzględnione)



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	CUA przyjęto dla porównania z DMF, GA, IFNβ-1a, IFNβ-1b, pegIFNβ-1a, TER, natomiast dla porównania z ALEM, NAT, FIN przeprowadzono CMA, w związku z brakiem dowodów na wyższą skuteczność CLA nad ALEM, NAT i FIN.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK / NIE	W ramach AKL nie odnaleziono wiarygodnych badań bezpośrednio porównujących CLA z wybranymi komparatorami. Porównanie skuteczności przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej, do której włączono badania trwające od 12 do 182 tygodni (charakterystyka badań s.176 AKL wnioskodawcy), zatem cała analiza ekonomiczna opiera się na estymacji danych z badań z krótkim okresem obserwacji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W CUA przyjęto dożywny horyzont czasowy, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, jednak AKL nie zawiera informacji dot. skuteczności CLA w długim okresie.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności testowano również w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W CUA – analiza jednokierunkowa (23 scenariusze) i analiza probabilistyczna, w CMA – analiza jednokierunkowa (11 scenariuszy).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Należy podkreślić, że w związku z oparciem AE na wynikach AKL, otrzymane wyniki obarczone są niepewnością ze względu na nieodnalezienie badań bezpośrednio porównujących CLA z wybranymi komparatorami i ocenę skuteczności w oparciu o porównanie pośrednie w postaci metaanalizy sieciowej.

CUA

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego skoreszytu programu MS Excel analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej leków modyfikujących przebieg choroby.*

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność kladrybiny w tabletkach z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, parametry efektywności klinicznej (częstość rzutów choroby, prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami niepełnosprawności wg skali EDSS, prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia, częstości zdarzeń niepożądanych) modelowano w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej – nowoczesnej techniki porównania pośredniego wielu interwencji, wykorzystującej wszystkie dostępne dowody z badań RCT. Metaanaliza sieciowa jest szeroko uznaną i akceptowaną metodą analityczną dostarczającą oszacowań parametrów w modelach ekonomicznych,

jednak wyniki porównania pośredniego zawsze wiążą się z większą niepewnością niż wyniki badań head-to-head. Dodatkowo ograniczenie niniejszej analizy wynika z niewielkiej liczby badań RCT w populacji HDA, co skutkowało niepewnością oszacowań (szerokie przedziały ufności dla ryzyka względnego ARR i CDP) oraz brakiem możliwości porównania kladrybiny w tabletkach z większością komparatorów w ocenie progresji niepełnosprawności (CDP). Z tego względu analiza wymagała dodatkowego założenia o jednakowej skuteczności wszystkich komparatorów (na poziomie interferonu beta-1a) w zakresie wpływu na progresję niepełnosprawności. Założenie to, choć wydaje się realistyczne w świetle rozważanego wskazania (nieskuteczność wcześniejszego leczenia lekiem 1 linii), jest obarczone wysokim stopniem niepewności. Warto jednak dodać, że ani aktualny program lekowy, ani wytyczne leczenia stwardnienia rozsianego, nie zakładają większej skuteczności któregośkolwiek z tych leków, co dodatkowo uzasadnia przyjęte założenie zbliżonej efektywności klinicznej komparatorów.

- Modelowanie tempa utraty (wygasania) skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby

O ile konieczność uwzględnienia w modelach farmakoeconomicznych stwardnienia rozsianego zjawiska stopniowego wygasania efektu terapii DMD nie budzi wątpliwości, przyjmowane w analizach założenia dotyczące tempa utraty skuteczności opierają się zwykle na opinii ekspertów i założeniach własnych i nie są dostatecznie poparte bezpośrednimi dowodami z badań klinicznych. Ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych, podejście to jest jednak akceptowane przez NICE i było wykorzystywane w analizach HTA dla wszystkich ocenianych w ostatnich latach przez NICE leków DMD: fingolimodu (TA254), teryflunomidu (TA303), alemtuzumabu (TA312), fumaranu dimetylu (TA320), daklizumabu (ID827) i kladrybiny w tabletkach (TA493). W podstawowym wariancie niniejszej analizy założono jednakowe tempo wygasania efektu kladrybiny w tabletkach i każdego z komparatorów, co jest zgodne z opinią przedstawioną przez NICE w rekomendacji dla kladrybiny w tabletkach (TA493). Należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na inny niż w przypadku komparatorów schemat leczenia kladrybiną (leczenie 2 letnie vs terapia ciągła), tempo utraty efektu kladrybiny w tabletkach może być w rzeczywistości różne. Z tego względu w analizie wrażliwości przetestowano konserwatywny wariant zakładający całkowitą utratę efektu kladrybiny w tabletkach po 6 latach, zachowując częściową skuteczność komparatorów w horyzoncie dożywoć. Koszty uzyskania dodatkowego QALY dla kladrybiny w tabletkach wzrastają wówczas o ponad 50% i przekraczają próg opłacalności technologii medycznych w Polsce

Komentarz analityka Agencji

- Brak modelowania kolejnych linii leczenia DMD

W modelu ekonomicznym założono, że pacjenci, którzy kończą leczenie porównywaną interwencją przechodzą na leczenie objawowe (BSC). W praktyce klinicznej, po zakończeniu leczenia wielu pacjentów otrzyma kolejną linię leczenia z zastosowaniem innego DMD – refundowane w Polsce programy leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B.46) dopuszczają sekwencyjne stosowanie leków w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Uwzględnienie w modelu ekonomicznym kolejnych terapii jako części sekwencji leczenia DMD wprowadziłoby jednak istotną komplikację do modelu, zważywszy na potrzebę uwzględnienia zależnych od czasu i stopniowo wygasających efektów każdej terapii. Ponadto, modelowanie sekwencji leczenia, a nie pojedynczych leków, utrudniłoby interpretację wyników analizy ekonomicznej w przypadku, gdy kolejne linie leczenia różniłyby się dla porównywanych interwencji (tj. pierwszych leków w sekwencji). W przypadku leczenia stwardnienia rozsianego, wybór kolejnych etapów leczenia zależy od indywidualnych czynników: osobistych preferencji pacjenta odnośnie drogi podania leku (doustnie, we wstrzyknięciu lub dożylnie) oraz przyczyny zakończenia leczenia (brak skuteczności, zdarzenia niepożądane). Kryteria programu lekowego B.29 również wskazują na dowolność w wyborze kolejnego leku (w ramach pierwszej linii), w związku z czym

trudno byłoby wskazać standardową ścieżkę dalszego leczenia dla porównywanych interwencji. Wydaje się jednak, że struktura dalszego leczenia najprawdopodobniej byłaby różna dla porównywanych interwencji, gdyż np. pacjenci otrzymujący leczenie doustne byłoby mniej skłonni do przechodzenia na terapię dożylną. Zmienność dalszej terapii dla porównywanych interwencji wpłynęłaby na wyniki inkrementalnej analizy kosztów-użyteczności, utrudniając osiągnięcie głównego celu analizy, jakim jest porównanie kladrybiny w tabletkach względem komparatorów stosowanych na tym samym etapie leczenia.

Komentarz analityka Agencji

W wielokrotnie przywoływanej przez wnioskodawcę analizie NICE 2017 wskazano na niepewność dotyczącą średnio- i długoterminowej skuteczności wszystkich DMD. Wskazano, że modelowanie skuteczności kladrybiny w 50-letnim horyzoncie czasowym, zasadniczo opiera się na braku jakichkolwiek informacji dla 48 z 50 (96%) lat. Dodatkowo zwrócono uwagę na przyjęcie w modelu tylko jednej linii leczenia (co za ograniczenie uznał również wnioskodawca – powyżej), co zostało uznane za nierealistyczne, gdyż w praktyce klinicznej pacjenci otrzymują kolejny lek w przypadku nawrotu, progresji lub braku tolerancji na lek. Biorąc pod uwagę oba powyższe ograniczenia, zdecydowano o zbadaniu horyzontów czasowych znacznie krótszych niż czas życia, które miały odzwierciedlać, że po pierwsze pacjenci nie są leczeni jednym lekiem przez całe życie oraz po drugie, że dostępne dane dotyczące skuteczności są ograniczone do maksymalnie 4 lat. Dodatkowe analizy przeprowadzono w 2-letnim (czas trwania badania CLARITY) oraz 4-letnim (czas trwania badań CLARITY i CLARITY-EXT) horyzoncie czasowym.

Analitycy Agencji uznają powyższe argumenty za zasadne, biorąc jednak pod uwagę sposób dawkowania CLA zgodny z ChPL Mavenclad (tj. 2 lata aktywnej terapii + 2 lata bez aktywnego leczenia), przetestowano tylko długość horyzontu czasowego wynoszącą 4 lata w modelu przekazanym przez wnioskodawcę. Wyniki oszacowań przedstawiono w rozdz. 5.3.4.

CMA

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie kladrybiny z alemtuzumabem, natalizumabem i fingolimodem. Wykorzystana w analizie wnioskodawcy technika analityczna właściwa jest dla oceny technologii medycznych charakteryzujących się taką samą skutecznością.

Horyzont czasowy dla CMA (5 lat) przyjęty został arbitralnie i opinii wnioskodawcy stanowi podejście konserwatywne, jednak w opinii analityków Agencji przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego w CMA wydaje się być niezasadne. Biorąc pod uwagę ChPL Mavenclad, czas trwania badań CLARITY i CLARITY-EXT oraz BIA wnioskodawcy odpowiedni horyzont czasowy to 4 lata, na co zwrócono uwagę w piśmie z dn. 20.07.2018 (znak: OT.4331.17.2018.AR.3) ws. niespełnienia wymagań minimalnych (rozdz. 12). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż „wydłużenie horyzontu czasowego do 5 lat, jest przede wszystkim szczególnie istotne dla porównania z alemtuzumabem, gdyż lek ten ma dowody skuteczności utrzymującej się do 5 lat od podania pierwszej dawki leku (2 kursy leczenia i 48-miesięczny okres obserwacji, w trakcie którego nie jest wymagane dalsze leczenie a efekt kliniczny utrzymuje się). Przyjęcie horyzontu 5-letniego dla porównania kladrybiny w tabletkach z alemtuzumabem pozwala zatem uniknąć potencjalnego zarzutu, że w horyzoncie 4-letnim nie są uwzględnione oszczędności w ramieniu komparatora wynikające z braku konieczności aktywnego leczenia w piątym roku”. Należy jednak pamiętać, że w CMA nie są uwzględniane efekty zdrowotne.

Dodatkowo, jak wskazuje wnioskodawca „Aktualnie brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w 5. roku, wobec czego nie jest możliwe wiarygodne przyjęcie jaki odsetek pacjentów wymagałby rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w 5. roku; wobec powyższego przyjęto konserwatywnie, że wszystkim pacjentom podana zostanie kolejna linia leczenia” (AE wnioskodawcy s. 219).

Biorąc pod uwagę powyższe w opinii analityków Agencji w wariantcie podstawowym CMA wnioskodawcy powinien być zastosowany wariant testowany w AW, tj. horyzont czasowy wynoszący 4 lata, co odpowiada okresowi leczenia zgodnie z ChPL Mavenclad (2 lata podawania leku + 2 lata obserwacji).

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego skoroszytu programu MS Excel analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *Brak uwzględnienia prawdopodobieństwa przerwania terapii*

W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej jednym z ocenianych punktów końcowych było prawdopodobieństwo przerwania terapii. W niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono prawdopodobieństwa przerwania leczenia. Uwzględnienie możliwości przerwania pociągałoby konieczność modelowania kosztów leczenia po przerwaniu leczenia, co wiązałoby się z przyjęciem arbitralnych założeń odnośnie schematów i kosztów leczenia po przerwaniu. Dodatkowo, w analizie klinicznej prawdopodobieństwa przerwania leczenia były zbliżone pomiędzy interwencją i komparatorami, wobec czego wpływ nieuwzględnienia przerwania leczenia nie powinien wpłynąć istotnie na wyniki niniejszej analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

CUA

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, należy jednak podkreślić, że w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy horyzont czasowy, co może wpływać na ograniczenie jej wiarygodności.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *Koszty stanów zdrowotnych wg skali EDSS*

Koszty choroby w wariantcie podstawowym zaczerpnięto z najnowszego badania kosztów stwardnienia w Polsce (Selmaj 2017). Ograniczeniem ww. badania jest brak wyróżnienia udziału wydatków płatnika publicznego oraz pacjentów w łącznych bezpośrednich kosztach medycznych, w konsekwencji czego w analizie przyjęto upraszczające, choć racjonalne założenie, że koszty z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej są jednakowe.

Warto jednak podkreślić, że wykorzystanie w modelu alternatywnego źródła danych dotyczących kosztów wg EDSS (Szmurło 2014) prowadziło do zmniejszenia wartości współczynników ICUR o 20-25% względem każdego z komparatorów, w związku z czym poczynione założenia należy uznać za konserwatywne.

Komentarz analityka Agencji

W związku z przypisywaniem określonej wielkości kosztów do określonego stanu chorego wg skali EDSS, wysokość wskaźnika ICUR uzależniona jest od struktury pacjentów wchodzących do programu lekowego (rozkładu początkowego stanów EDSS). W modelu wnioskodawcy rozkład początkowy stanów EDSS przyjęto w oparciu o charakterystykę populacji pacjentów biorących udział w badaniu CLARITY. Parametr ten nie był testowany w AW. Analitycy Agencji w ramach weryfikacji modelu wnioskodawcy przyjęli wartości wykorzystane w modelach poddawanych obecnie ocenie w AOTMiT (produkty lecznicze Lemtrada – AWA nr OT.4331.22.2018 i Ocrevus – AWA nr OT.4331.31.2018),

Zatem rzeczywista wysokość ICUR będzie zależeć od wyjściowego stanu sprawności pacjentów leczonych CLA.

CMA

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *Koszty leczenia kladrybiną w piątym roku*

W niniejszej analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, co pozwoliło uwzględnić możliwy maksymalny czas leczenia alemtuzumabem oraz natalizumabem w ramach programów lekowych. Pięcioletni horyzont czasowy pozwolił również uwzględnić pełen efekt leczenia komparatorami (alemtuzumabem oraz natalizumabem). Jednocześnie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, skutkiem czego wymagane było uwzględnienie kosztów generowanych w 5. roku licząc od rozpoczęcia leczenia kladrybiną w tabletkach. Jako koszt leczenia w 5. roku arbitralnie przyjęto roczny koszt leczenia w programie lekowym B.29. Aktualnie nie można przewidzieć warunków leczenia w 5. roku licząc od rozpoczęcia leczenia kladrybiną w tabletkach (np. ceny leków mogą ulec obniżeniu, zapisy programów lekowych B.29 i B46. mogą ulec zmianom, zmienione również mogą zostać zapisy programu lekowego dla kladrybiny w tabletkach, pacjent może też nie wymagać aktywnego leczenia w roku 5. – ze względu na brak rzutów). Należy zauważyć, że w programie lekowym B.29 maksymalny czas leczenia został wydłużony z 36 miesięcy do 60 miesięcy (NFZ 59/2011/DGL, NFZ 10/2012/DGL), a w 2018 r. zniesiono ograniczenia czasu leczenia fingolimodem w programie B.46. Wobec powyższego nie można wykluczyć, że – wraz z dostępnością

nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych o coraz to dłuższym okresie obserwacji – czas leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego dla kladrybiny w tabletkach może zostać wydłużony. Pomimo powyższego, w niniejszej analizie przyjęto konserwatywnie (tj. potencjalnie zawyżając łączny koszt leczenia kladrybiną w tabletkach), że w 5. roku od rozpoczęcia leczenia kladrybiną każdemu pacjentowi naliczony zostanie koszt jak wspomniany powyżej.

Komentarz analityka Agencji

W 5. roku leczenia kladrybiną pacjentom został przypisany średni koszt leczenia w programie lekowym B.29, co zdaniem wnioskodawcy jest założeniem arbitralnym i konserwatywnym. Jednak w opinii analityków Agencji koszt kolejnej linii leczenia w 5. roku powinien stanowić raczej średni koszt leczenia w programie lekowym B.46, bądź średni koszt leczenia ALEM (B.29), NAT i FIN (B.46), stanowiących kolejną linię leczenia.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez weryfikację poprawności formuł obliczeniowych, analizę kodu (VBA), wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, a także testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Jako dodatkowy element walidacji modelu można uznać przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania CLA w leczeniu SM. Odnaleziono 1 analizę efektywności kosztów (*Hettle 2018*) oraz 1 analizę kosztów (*Silverio 2017*). W CUA *Hettle 2018* CLA porównywano z ALEM i NAT, w związku z czym porównywanie jej wyników z wynikami otrzymanymi w AE wnioskodawcy jest niemiarodajne.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań dotyczących długoterminowej skuteczności kladrybiny, przez co niemożliwe było przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu w zakresie wyników inkrementalnych. Odnaleziono jednak badania dotyczące długookresowego stosowania komparatorów oraz naturalnego przebiegu choroby, których wyniki są zgodne z modelem w zakresie całkowitego przeżycia pacjentów z SM, średniej rocznej zmiany EDSS oraz rocznej częstości rzutów.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano w rozdz. 5.3.2 analitycy Agencji testowali alternatywne długości horyzontu czasowego. Skrócenie horyzontu czasowego powoduje

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Mavenclad (kladrybina) ze wszystkimi lekami immunomodulującymi (DMD), refundowanymi obecnie w ramach programów lekowych: B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” i B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów CLA porównano z lekami względem których wykazano w AKL wyższą skuteczność kliniczną – fumaranem dimetylu (DMF), octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a (IFNβ-1a) interferonem beta-1b (IFNβ-1b), peginterferonem beta-1a (pegIFNβ-1a) i teryflunomidem (TER), natomiast przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów CLA porównano z lekami względem których wykazano w AKL porównywalną skuteczność – alemtuzumabem (ALEM), natalizumabem (NAT) i fingolimodem (FIN). Wykorzystane techniki analityczne zostały uznane przez analityków Agencji za właściwe.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (CUA) stosowanie kladrybiny w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” w miejsce wszystkich komparatorów stosowanych obecnie w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do konstrukcji przedłożonego przez wnioskodawcę modelu, jednak niektóre założenia budzą pewne wątpliwości, w związku z brakiem długookresowych badań dotyczących skuteczności kladrybiny, przez co wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy horyzont czasowy, co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników.

Również w wielokrotnie przywoływanej przez wnioskodawcę analizie NICE 2017 wskazano na niepewność dotyczącą średnio- i długoterminowej skuteczności wszystkich DMD. Wskazano, że modelowanie skuteczności kladrybiny w 50-letnim horyzoncie czasowym, zasadniczo opiera się na braku jakichkolwiek informacji dla 48 z 50 (96%) lat. Dodatkowo zwrócono uwagę na przyjęcie w modelu tylko jednej linii leczenia, co zostało uznane za nierealistyczne, gdyż w praktyce klinicznej pacjenci otrzymują kolejny lek w przypadku nawrotu, progresji lub braku tolerancji na lek. Biorąc pod uwagę oba powyższe ograniczenia, zdecydowano o zbadaniu horyzontów czasowych znacznie krótszych niż czas życia, które miały odzwierciedlać, że po pierwsze pacjenci nie są leczeni jednym lekiem przez całe życie oraz po drugie, że dostępne dane dotyczące skuteczności są ograniczone do maksymalnie 4 lat. Dodatkowe analizy przeprowadzono w 2-letnim (czas trwania badania CLARITY) oraz 4-letnim (czas trwania badań CLARITY i CLARITY-EXT) horyzoncie czasowym. Analitycy Agencji uznają powyższe argumenty za zasadne, biorąc jednak pod uwagę sposób dawkowania CLA zgodny z ChPL Mavenclad (tj. 2 lata aktywnej terapii + 2 lata bez aktywnego leczenia), przetestowano tylko długość horyzontu czasowego wynoszącą 4 lata w modelu przekazanym przez wnioskodawcę. Skrócenie horyzontu czasowego powoduje

Sprawdzano również wpływ średniego wieku pacjentów na wysokość wskaźnika ICUR. Do modelu wnioskodawcy na podstawie danych NFZ, otrzymanych dn. 17.08.2018 w odpowiedzi na pismo z dn. 26.07.2018 znak OT.4331.17.2018.MZ.5, wprowadzono średni wiek pacjentów z rozpoznaniem G35 wg ICD-10, wynoszący 49,29 lat (zamiast lat). Otrzymany ICUR jest o niż niż w analizie podstawowej wnioskodawcy i próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 134 514 zł) w porównaniu ze wszystkimi komparatorami.

Pozostałe założenia modelu wnioskodawcy nie budzą zastrzeżeń analityków Agencji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (CMA) stosowanie kladrybiny w miejsce ALEM, NAT lub FIN

[REDAKCE]

Horizont czasowy dla CMA (5 lat) przyjęty został arbitralnie i opinii wnioskodawcy stanowi podejście konserwatywne, jednak w opinii analityków Agencji przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego w CMA wydaje się być niezasadne. Biorąc pod uwagę ChPL Mavenclad, czas trwania badań CLARITY i CLARITY-EXT oraz BIA wnioskodawcy odpowiedni horyzont czasowy to 4 lata, na co zwrócono uwagę w piśmie z dn. 20.07.2018 (znak: OT.4331.17.2018.AR.3) ws. niespełnienia wymagań minimalnych (rozd. 12). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż „wydłużenie horyzontu czasowego do 5 lat, jest przede wszystkim szczególnie istotne dla porównania z alemtuzumabem, gdyż lek ten ma dowody skuteczności utrzymującej się do 5 lat od podania pierwszej dawki leku (2 kursy leczenia i 48-miesięczny okres obserwacji, w trakcie którego nie jest wymagane dalsze leczenie a efekt kliniczny utrzymuje się). Przyjęcie horyzontu 5-letniego dla porównania kladrybiny w tabletkach z alemtuzumanbem pozwala zatem uniknąć potencjalnego zarzutu, że w horyzoncie 4-letnim nie są uwzględnione oszczędności w ramieniu komparatora wynikające z braku konieczności aktywnego leczenia w piątym roku”. Należy jednak pamiętać, że w CMA nie są uwzględniane efekty zdrowotne.

Dodatkowo, jak wskazuje wnioskodawca „Aktualnie brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w 5. roku, wobec czego nie jest możliwe wiarygodne przyjęcie jaki odsetek pacjentów wymagałby rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w 5. roku; wobec powyższego przyjęto konserwatywnie, że wszystkim pacjentom podana zostanie kolejna linia leczenia” (AE wnioskodawcy s. 219).

Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji w wariantcie podstawowym CMA wnioskodawcy powinien być zastosowany wariant testowany w AW, tj. horyzont czasowy wynoszący 4 lata, co odpowiada okresowi leczenia zgodnie z ChPL Mavenclad (2 lata podawania leku + 2 lata obserwacji).

Dodatkowo, w związku z brakiem danych dotyczących 5. i kolejnych lat leczenia kladrybiną, w 5. roku leczenia kladrybiną pacjentom został przypisany średni koszt leczenia w programie lekowym B.29, co zdaniem wnioskodawcy jest założeniem arbitralnym i konserwatywnym. Jednak w opinii analityków Agencji koszt kolejnej linii leczenia w 5. roku powinien stanowić raczej średni koszt leczenia w programie lekowym B.46, bądź średni koszt leczenia ALEM (B.29), NAT i FIN (B.46), stanowiących kolejną linię leczenia. Takie założenie powoduje zmianę wnioskowania dla porównania CLA vs. ALEM – refundacja wnioskowanej technologii prowadzi do [REDAKCE]

Pozostałe założenia modelu wnioskodawcy nie budzą zastrzeżeń analityków Agencji.

Ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (PegIFNβ-1a) wynosi [REDAKCE] zł (dla op. Mavencladu 1 tabl.). W nawiązaniu do pisma NFZ otrzymanego przez Agencję (znak: DGL.4451.68.2018 2018.45204.GBA, data pisma: 20.08.2018 r.) dotyczącego postępowania z wnioskami refundacyjnymi oraz zwracającego uwagę na konieczność podkreślenia w raportach zachodzenia art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji, a także mając na względzie wytyczne HTA, w których zwraca się uwagę na możliwość testowania różnych propozycji cenowych dla ocenianego leku, analitycy Agencji postanowili sprawdzić wyniki analizy ekonomicznej przy założeniu urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. [REDAKCE] zł.

Należy jednak podkreślić, że oszacowana cena progowa jest [REDAKCE] od wnioskowanej urzędowej ceny zbytu netto (bez uwzględnienia RSS).

Reasumując, wyniki analiz przeprowadzonych przez wnioskodawcę wskazują, że terapia CLA jest terapią

Jednak, jak wskazano w niniejszym rozdziale, rzeczywista efektywność kosztowa produktu leczniczego Mavenclad uzależniona jest od wielu zmiennych, których wartości są niepewne, co opisano szczegółowo wyżej.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest *prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w ramach programu lekowego. Wnioskowany program lekowy dotyczy stosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozlanego*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W związku z brakiem kosztów ponoszonych przez pacjentów (tj. brak współpłacenia za leki, podanie leków oraz świadczenia związane z monitorowaniem przebiegu leczenia) przyjęto, że wyniki analizy z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) są tożsame.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową definiują kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego,

1.

2.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w dwóch wariantach: z RSS i bez RSS.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Mavenclad ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Mavenclad w ramach programu lekowego „B.46. Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. W analizie uwzględniono finansowanie kladrybiny [redacted]

Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę wrażliwości: analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości składające się z 10-ciu scenariuszy, w których testowano skrajne wartości różnych parametrów, m.in. dotyczących liczebności populacji, przejmowania udziałów w rynku czy też kosztów monitorowania choroby.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[redacted] Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: DGL – Departament Gospodarki Lekami; DMD – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease Modifying Drugs*); MRI – rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic Resonance Imaging*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)

[redacted]



[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: **ALEM** – alemtuzumab; **FIN** – fingolimod; **FUM** – fumaran dimetylu; **GA** – octan glatirameru; **IFNB** – interferon beta; **NAT** – natalizumab; **PEG** – peginterferon beta-1a; **RES** – postać szybko postępująca ciężka (ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*); **TER** – teryflunomid

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono dane wejściowe dla kosztów analogiczne, jak w przypadku analizy ekonomicznej. Szczegóły opisano w ocenie AE (patrz: rozdz. 5.1.2.), natomiast poniżej zamieszczono zestawienie wykorzystanych w AWB danych kosztowych.

Tabela 46. Zestawienie wartości parametrów kosztowych w przeliczeniu na jednego pacjenta (na podstawie AWB wnioskodawcy, tab. 24, str. 63)

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Roczne koszty leków	Kladrybina w tabletkach (z RSS)	[redacted]	Na podstawie dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz ceny jednostkowej dostarczone przez wnioskodawcę
	Kladrybina w tabletkach (bez RSS)	[redacted]	Na podstawie dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz RSS proponowanego przez wnioskodawcę
	Natalizumab	67 111,17 zł	Na podstawie dawkowania w programie B.46 oraz ceny jednostkowej na poziomie średniej ceny efektywnej z ostatnich 12 miesięcy (dane z komun katów DGL NFZ za okres marzec 2017 r. – luty 2018 r.)
	Fingolimod	80 650,91 zł	
	Alemtuzumab	1. rok: 169 419,60 zł 2. rok: 101 651,76 zł	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz ceny jednostkowej na poziomie limitu finansowania (MZ 26/04/2018)
	Fumaran dimetylu	28 189,09 zł	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz ceny jednostkowej na poziomie

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło
	Octan glatirameru	24 232,78 zł	średniej ceny efektywnej z ostatnich 12 miesięcy (dane z komun katów DGL NFZ za okres marzec 2017 r. – luty 2018 r.)
	IFNβ-1a (Avonex)	26 067,86 zł	
	IFNβ-1a (Rebif 44 mcg)	32 840,49 zł	
	IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	24 099,86 zł	
	Peginterferonβ-1a	26 068,81 zł	
	Teryflunomid	24 851,61 zł	
Roczne koszty podania leków i premedykacji	Kladrybina w tabletkach	108,16 zł	Wnioskowany program lekowy; NFZ 44/2018/DGL/1
	Natalizumab	6 349,09 zł	Program lekowy B.46. (MZ B.46) ; NFZ 44/2018/DGL/1
	Fingolimod	705,45 zł	
	Alemtuzumab	1. rok: 1 946,88 zł + premedykacja 487 zł 2. rok: 973,44 zł + premedykacja 485 zł	Program lekowy B.29. (MZ B.29) ; NFZ 44/2018/DGL/1 Koszt premedykacji z perspektywy NFZ obliczony w oparciu o Lemtrada AWA 2015
	Fumaran dimetylu	705,45 zł	Program lekowy B.29. (MZ B.29) ; NFZ 44/2018/DGL/1
	IFNβ-1a (Rebif 44μg)	705,45 zł	
	IFNβ-1a (Avonex)	705,45 zł	
	IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	705,45 zł	
	Octan glatirameru	705,45 zł	
	Peginterferonβ-1a	705,45 zł	
Teryflunomid	705,45 zł		
Roczne koszty monitorowania leczenia	Kladrybina w tabletkach (0-2)	1 297,92 zł	NFZ 44/2018/DGL/2
	Kladrybina w tabletkach (3)	726,00 zł	Obliczenia wnioskodawcy zgodnie z wnioskowanym programem lekowym
	Kladrybina w tabletkach (4)	121,00 zł	Obliczenia wnioskodawcy zgodnie z wnioskowanym programem lekowym
	Leki z programu B.29	1 297,92 zł	NFZ 44/2018/DGL/2
	Leki z programu B.46	1 297,92 zł	NFZ 44/2018/DGL/2
Roczny koszt leczenia rzutów choroby	Kladrybina w tabletkach	635,85 zł	Roczne częstości rzutów na podst. metaanalizy sieciowej badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Koszt leczenia jednego rzutu na podst. Selmaj 2017, z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług
	Alemtuzumab Natalizumab Fingolimod	635,85 zł	
	Fumaran dimetylu	966,49 zł	
	IFNβ-1a	1 299,85 zł	

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło
	IFN β -1b	1 291,68 zł	
	Octan glatirameru	1 314,46 zł	
	Peginterferon β -1a	1 291,68 zł	
	Teryflunomid	999,19 zł	

Udziały w rynku

Dla scenariusza aktualnego udziały poszczególnych substancji czynnych w liczbie pacjentoterapii oszacowano na podstawie danych DGL z 2017 roku (Komunikat NFZ DGL 2018/03/23). W przypadku teryflunomidu docelowy udział tego leku w rynku nie został osiągnięty ze względu na krótki okres refundacji, w związku z czym prognozę przyszłych udziałów oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów wnioskodawcy. Z kolei w scenariuszu nowym w celu oszacowania udziałów w rynku dla kladrybiny posłużono się wyłącznie wynikami ankiety. Przejmowanie udziałów NAT, FIN i ALEM przez kladrybinę oszacowano na podstawie średniej ważonej z odpowiedzi ekspertów wnioskodawcy, natomiast przejmowanie udziałów IFNB, GA, FUM, PEG i TER oszacowano jako sumę iloczynów liczby rocznych terapii danym lekiem pierwszej linii w scenariuszu aktualnym, prawdopodobieństwa wystąpienia braku odpowiedzi podczas rocznej terapii danym lekiem oraz prognozowanego udziału kladrybiny w zależności od zastosowanego leku pierwszej linii. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Mavenclad spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego zarówno z jak i bez uwzględnienia RSS. W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki wzrosną o ■ w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie z RSS wydatki wzrosną o ■ w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Komentarz analityka Agencji

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, co może być zastanawiające w kontekście wyników CMA wnioskodawcy (rozdz. 5.2.1). Należy jednak zwrócić uwagę, że porównano w niej CLA jedynie z FIN, ALE i NAT, natomiast AWB uwzględniła wszystkie 9 komparatorów. Dodatkowo biorąc pod uwagę roczny koszt stosowania poszczególnych produktów leczniczych (Tabela 46.), sposób dawkowania kladrybiny (Tabela 1.) oraz strukturę rynku w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego (Tabela 47.), w opinii analityków Agencji wyniki AWB (wzrost wydatków płatnika publicznego) należy uznać za wiarygodne.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący								
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	399,9	423,8	445,8	463,3	399,9	423,8	445,8	463,3
Koszty sumaryczne	399,9	423,8	445,8	463,3	399,9	423,8	445,8	463,3
Scenariusz nowy								
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne								
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Biorąc pod uwagę dane NFZ oraz odpowiedzi ekspertów zasadnym wydaje się przyjęcie, że oszacowania wnioskodawcy są wiarygodne (szczegóły w rozdz. 3.3 AWA)
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 4-letni horyzont czasowy, gdyż odzwierciedla to rzeczywisty czas trwania terapii kladrybiną (2 lata aktywnego leczenia, a następnie 2 lata obserwacji). Należy jednak zwrócić uwagę, iż przyjęcie takiego horyzontu czasowego zakłada odgórnie otrzymanie dwóch kolejnych pozytywnych decyzji refundacyjnych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przejmowanie udziałów w rynku leków przez kladrybinę w scenariuszu nowym oszacowano wyłącznie na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów wnioskodawcy, w związku z czym przedstawione prognozy cechują się ograniczoną wiarygodnością. Dodatkowo szacowano średnią ważoną z danych otrzymanych od ekspertów, nie zaś średnią arytmetyczną, co nie do końca może być zasadne (patrz. rozdz. 6.3.1) Również sposób oszacowania udziałów pacjentów leczonych w programie lekowym B.46, którzy docelowo będą leczeni alemtuzumabem może budzić wątpliwości – wnioskodawca arbitralnie założył przejęcie udziałów na [] (patrz. rozdz. 6.3.1)
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. Określone roczne wielkości dostaw dla wszystkich prezentacji leku (1,4 i 6 tabletek) wskazują na dostępność łącznie [] w pierwszym roku refundacji. Szacując iloczyn średniego zużycia tabletek ([]) oraz przyjętej liczebności pacjentów w 1. roku założonego horyzontu czasowego ([]) uzyskano wynik wskazujący na zapotrzebowanie na []. Wynika z tego, że ilość opakowań określona we wniosku refundacyjnym dla pierwszego roku refundacji pokryje jedynie ok. 26% zapotrzebowania wynikającego z oszacowań AWB. Podobna sytuacja występuje w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Ponadto należy zwrócić uwagę, iż we wniosku refundacyjnym roczne wielkości dostaw określono jedynie dla trzech kolejnych lat, podczas gdy w ramach AWB horyzont czasowy wynosi 4 lata.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. W analizie uwzględniono koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych B.29 i B.46. Koszty jednostkowe przyjęto na poziomie danych NFZ w oparciu o komunikaty DGL o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków. Rzeczony dane NFZ są znacząco niższe od limitów finansowania przedstawionych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Wobec powyższego dane NFZ mogą odzwierciedlać rzeczywiste wydatki płatnika publicznego na refundację uwzględnionych leków. Jednocześnie kwoty refundacji wynikające z miesięcznych danych NFZ wahają się, co nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, czy dane NFZ odzwierciedlają kształt instrumentów dzielenia ryzyka na wydatki płatnika publicznego.

2.



Komentarz analityka Agencji:

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych przekazanych przez wnioskodawcę analizy zostały zaktualizowane o najnowsze Obwieszczenie MZ z 29 czerwca 2018 r. W wykazie leków refundowanych obowiązującym od 1 lipca 2018 r. ceny urzędowe alemtuzumabu nie uległy zmianie, w związku z czym nie prowadzi to do zmiany wyników AWB wnioskodawcy.

3. W związku z niedostatecznymi danymi o dotychczasowej refundacji alemtuzumabu, prognozę przyszłego udziału alemtuzumabu wykonano w oparciu o inne źródła. W ramach badania ankietowego poproszono ekspertów klinicznych o prognozę przyszłych udziałów alemtuzumabu w liczbie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Wyznaczenie prognozy przyszłych udziałów alemtuzumabu wymagało poczynienia własnych założeń dotyczących przejmowania przez alemtuzumab udziałów leków z programów lekowych B.29 i B.46.

Komentarz analityka Agencji:

Sposób oszacowania udziałów pacjentów leczonych w programie lekowym B.46, którzy docelowo będą leczeni alemtuzumabem może budzić wątpliwości – wnioskodawca arbitralnie założył przejęcie udziałów [redacted]. Model w postaci elektronicznej udostępniony przez wnioskodawcę umożliwia zmianę tego parametru na dowolną wartość – przy skrajnym założeniu przejęcia udziałów ALEM na poziomie 0% wydatki inkrementalne są nieznacznie wyższe od wydatków inkrementalnych w wariancie podstawowym (różnica ok. +3,5%).

4. W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej jednym z ocenianych punktów końcowych było prawdopodobieństwo przerwania terapii. W niniejszej analizie nie uwzględniono prawdopodobieństwa przerwania leczenia. Uwzględnienie możliwości przerwania leczenia pociągałoby konieczność modelowania kosztów leczenia po przerwaniu leczenia, co wiązałoby się z przyjęciem arbitralnych założeń odnośnie schematów i kosztów leczenia po przerwaniu. Dodatkowo, w analizie klinicznej prawdopodobieństwa przerwania leczenia były zbliżone pomiędzy interwencją i komparatorami, wobec czego wpływ nieuwzględnienia przerwania leczenia nie powinien wpłynąć istotnie na wyniki niniejszej analizy.
5. Prognozowane udziały kladrybiny w tabletkach przyjęto w oparciu o wyniki dwóch badań ankietowych, przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w ramach programów lekowych. Pomimo ograniczeń ankiety jako źródła danych,

wynikających m.in. z niewielkiej liczby badanych ekspertów, przeprowadzenie badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych pozwoliło przyjąć realne, przewidywane przez lekarzy prowadzących terapię chorych na stwardnienie rozsiane, przyszłe rozpowszechnienie stosowania kladrybiny w tabletkach. Jednocześnie w analizie wrażliwości uwzględniono możliwe alternatywne udziały. Generalnie, wyniki analizy wrażliwości wskazały, że alternatywne założenia wpłynęły umiarkowanie na wyniki ilościowe i nie zmieniły wniosków z analizy.

Komentarz analityka Agencji:

W oszacowaniu udziałów kladrybiny i komparatorów wykorzystano dane od czterech ankietowanych ekspertów, które w niektórych odpowiedziach charakteryzowały się rozbieżnością, a dla niektórych pytań nie uzyskano odpowiedzi od wszystkich klinicystów. Można zatem wnioskować, że praktyka kliniczna w leczeniu stwardnienia rozsianego w Polsce jest różnorodna, a eksperci opierają się na własnych doświadczeniach szacując wartości poszczególnych parametrów w przybliżeniu. Nie można więc wykluczyć, że średnia z opinii ekspertów istotnie odbiega od rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu SM w zakresie szacowanych zmiennych, co stanowi istotne ograniczenie niniejszej analizy. Dodatkowo zwraca uwagę fakt, iż wykorzystano średnią ważoną liczebnością leczonych pacjentów w danym ośrodku. W przypadku oszacowania średniej arytmetycznej odsetek przejmowanych przez kladrybinę udziałów minimalnie się zwiększa, co przekłada się na [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował wariant, w którym odsetek udziałów kladrybiny w rynku jest najwyższy (brano pod uwagę najwyższą wartość ze wszystkich odpowiedzi ekspertów) i był to jeden ze scenariuszy, który najbardziej wpływał na wyniki końcowe, aczkolwiek nie był to wariant maksymalny. Przyjęcie takich parametrów spowodowałoby [redacted]

względem scenariusza aktualnego.

Dodatkowe uwagi analityka Agencji:

1. Wnioskodawca ogólnie założył, że produkt leczniczy Mavenclad otrzyma drugą pozytywną decyzję refundacyjną, aczkolwiek odzwierciedla to rzeczywisty czas trwania terapii kladrybiną (2 lata aktywnego leczenia, a następnie 2 lata obserwacji).
2. Na podstawie danych NFZ analitycy Agencji oszacowali liczebność populacji docelowej, tj. liczbę pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia kladrybiną zamiast [redacted]

[redacted] W latach 2015-2018 liczebność populacji zbliżonej do populacji docelowej dla kladrybiny wynosiła kolejno ok. 376; 432; 450 oraz 431 pacjentów (dane za 2018 rok są niepełne). W porównaniu do oszacowań wnioskodawcy, można stwierdzić, że liczebność populacji w 1. roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej może być zaniżona, aczkolwiek należy podkreślić, że wyniki oszacowane na podstawie danych NFZ są wartościami znacznie przybliżonymi. Dodatkowo zwraca uwagę niewielki przyrost pacjentów w czasie – zgodnie z danymi NFZ jest to przyrost rzędu maksymalnie kilkunastu procent, natomiast model wnioskodawcy zakłada znaczne zwiększanie się liczebności populacji w kolejnych latach refundacji, co jest podejściem konserwatywnym. Z kolei z informacji przekazanych przez prof. dr hab. n. med. Halinę Bartosik-Psujek wynika, że liczebność populacji docelowej stanowi 370-470 pacjentów, natomiast na podstawie opinii dr hab. n. med. Moniki Adamczyk-Sowy można wywnioskować, że populacja, w której można zastosować kladrybinę stanowi maksymalnie ok. 1 415 pacjentów, aczkolwiek z zastrzeżeniem, że nie wszyscy pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia terapii I rzutu lub spełniający kryteria RES otrzymują leczenie. Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, iż oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji wydają się być stosunkowo spójne z danymi NFZ oraz opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości dla 10 alternatywnych scenariuszy, w których testowano m.in. oszacowania liczebności populacji docelowej oraz prognozy dla przejmowania udziałów w rynku przez kladrybinę. Wszystkie warianty analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej – w przypadku objęcia refundacją kladrybinę [redacted]

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny)

Dla scenariuszy skrajnych przyjęto różne wartości dla liczebności populacji i udziałów kladrybiny w rynku. W scenariuszu minimalnym założono

W scenariuszu maksymalnym założono

W analizie podstawowej oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki wzrosną o w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie z RSS wydatki wzrosną w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Scenariusz minimalny zakłada wydatków płatnika publicznego w porównaniu do scenariusza istniejącego kolejno w 1., 2., 3. i 4. roku przyjętego horyzontu czasowego w wariantcie bez uwzględnienia RSS. W wariantcie uwzględniającym RSS wydatki płatnika publicznego w kolejnych latach obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Scenariusz maksymalny zakłada wydatków płatnika publicznego w porównaniu do scenariusza istniejącego kolejno w 1., 2., 3. i 4. roku przyjętego horyzontu czasowego w wariantcie bez uwzględnienia RSS. W wariantcie uwzględniającym RSS wydatki płatnika publicznego w kolejnych latach obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Tabela 51. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – porównanie kosztów inkrementalnych w wariantcie podstawowym, minimalnym i maksymalnym [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty inkrementalne								
Wariant najbardziej prawdopodobny (podstawowy)								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty pozostałe								
Koszty sumaryczne								
Wariant minimalny								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty pozostałe								
Koszty sumaryczne								
Wariant maksymalny								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty pozostałe								
Koszty sumaryczne								

Wyniki analizy wrażliwości

Największy [redacted] wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted] w wariantcie bez RSS [redacted] wydatków względem scenariusza aktualnego wynosi [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] wydatków względem scenariusza aktualnego wynosi [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Najmniejszy [redacted] wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted] : w wariantcie bez RSS [redacted] wydatków względem scenariusza aktualnego wynosi [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] wydatków względem scenariusza aktualnego wynosi [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 4-letnim horyzoncie czasowym. Pominięto natomiast perspektywę wspólną, gdyż wyniki są tożsame (brak kosztów ponoszonych przez pacjenta). Rozważano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Mavenclad ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu
- Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Mavenclad ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach [redacted]. Cenę preparatu Mavenclad przyjęto na poziomie deklarowanym przez wnioskodawcę. Dla poszczególnych prezentacji leku ceny zbytu netto wynoszą: [redacted] za opakowanie zawierające 1 tabletkę, [redacted] za opakowanie zawierające 4 tabl. oraz [redacted] za opakowanie zawierające 6 tabletek.

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Mavenclad dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego [redacted]. W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki wzrosną [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie z RSS wydatki wzrosną [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości. Wszystkie warianty analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej – w przypadku objęcia refundacją kladrybiny koszty płatnika publicznego [redacted]. Scenariusz minimalny, w którym założono [redacted]

wykazał [redacted] bez RSS oraz [redacted] z RSS w uwzględnionym 4-letnim horyzoncie czasowym, natomiast scenariusz maksymalny, w którym założono [redacted]

wykazał [redacted] bez RSS oraz [redacted] z RSS.

Walidacja wewnętrzna dostarczonego przez wnioskodawcę modelu nie wykazała żadnych nieprawidłowości. Oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji wydają się być stosunkowo spójne z danymi NFZ oraz opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję. Największe wątpliwości może budzić sposób oszacowania udziałów kladrybiny w rynku. Wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące od czterech ankietowanych ekspertów, które w niektórych odpowiedziach charakteryzowały się rozbieżnością, a dla niektórych pytań nie uzyskano odpowiedzi od wszystkich klinicystów. Można zatem wnioskować, że praktyka kliniczna w leczeniu stwardnienia rozsianego w Polsce jest różnorodna, a eksperci opierają się na własnych doświadczeniach szacując wartości poszczególnych parametrów w przybliżeniu. Nie można więc wykluczyć, że średnia z opinii ekspertów istotnie odbiega od rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu SM w zakresie szacowanych zmiennych, co stanowi istotne ograniczenie niniejszej analizy. Dodatkowo zwraca uwagę fakt, iż wykorzystano średnią ważoną liczebnością leczonych pacjentów w danym ośrodku. W przypadku oszacowania średniej arytmetycznej odsetek przejmowanych przez kladrybinę udziałów minimalnie się zwiększa, co przekłada się na [redacted]. Dodatkowo założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, gdyż ilość opakowań określona we wniosku refundacyjnym dla pierwszego roku refundacji pokryje jedynie ok. 26% zapotrzebowania wynikającego z oszacowań AWB. Podobna sytuacja występuje w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Należy także zwrócić uwagę, iż we wniosku refundacyjnym roczne wielkości dostaw określono jedynie dla trzech kolejnych lat, podczas gdy w ramach AWB horyzont czasowy wynosi 4 lata.

W nawiązaniu do pisma NFZ otrzymanego przez Agencję (znak: DGL.4451.68.2018 2018.45204.GBA, data pisma: 20.08.2018 r.) dotyczącego postępowania z wnioskami refundacyjnymi oraz zwracającego uwagę na konieczność podkreślenia w raportach zachodzenia art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji oraz mając na względzie wytyczne HTA, w których zwraca się uwagę na możliwość testowania różnych propozycji cenowych dla ocenianego leku, analitycy Agencji postanowili oszacować wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy założeniu urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. [redacted] zł. Przyjęcie takiej ceny powoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted], [redacted], [redacted] oraz [redacted] kolejno w 1., 2., 3. i 4. roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy jednak podkreślić, że takie założenie oznaczałoby [redacted], niż we wniosku refundacyjnym.

Wnioskodawca przeprowadził także analizę wpływu na budżet z uwzględnieniem standaryzowanego kosztu rocznego terapii kladrybiną [redacted]

Wnioskodawca założył, że przedstawienie powyższego wariantu [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem kladrybiny ze środków publicznych stanowić będzie [REDACTED]

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (4 lata). Poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 52. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Mavenclad (kladrybina) w 4-letnim horyzoncie czasowym [REDACTED]

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. [REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z przyjętym założeniem wnioskodawcy oceniany produkt leczniczy miałby trafić do programu lekowego: „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Włączenie kladrybiny w tabletkach do obowiązującego PL obejmującego pozostałe leki finansowane w SM wydaje się być zasadne.

W wytycznych klinicznych przedstawiono następujące definicje związane z brakiem odpowiedzi na leczenie: *doświadczenie przynajmniej jednego rzutu choroby, dwóch lub więcej nowych zmian w badaniu MRI lub postępującej niepełnosprawności po roku stosowania DMD (AAN 2018); rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach (ECTRIMS EAN 2018); ≥ 1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku, oraz ≥ 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub ≥ 9 zmian w sekwencji T2 w obrazie MRI głowy (ABN 2015).*

Tabela 53. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące kladrybiny w tabletkach, fingolimodu i natalizumabu

Wnioskowany projekt programu lekowego	Obowiązujący program lekowy	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		
Wnioskowany projekt programu lekowego	Obowiązujący program lekowy	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Tabela 54. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
[Redacted]	Mavenclad jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. <i>multiple sclerosis</i> , MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI)	[Redacted]

Zapisy programu lekowego zostały zaopiniowane przez ekspertów klinicznych Agencji. Zestawienie przedstawionych w formularzach uwag zamieszczono poniżej.

Tabela 55. Zestawienie uwag ekspertów do zapisów programu lekowego

Część programu	Uwagi
Dr M. Adamczyk-Sowa Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii SPSK Nr 1 im. Prof. S. Szyszko ŚUM	

Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]
Prof. H. Bartosik-Psujek KW w dziedzinie neurologii	
Monitorowanie leczenia/monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	[REDACTED]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania kladrybiny w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.08.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Mavenclad, cladribine*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie sześć rekomendacji dotyczących finansowania kladrybiny w tabletkach. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na efektywność kosztową leczenia (NCPE 2018, NICE 2017, PBAC lipiec 2018), przewagę w skuteczności kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (NICE 2017, 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 (GBA/IQWIG 2018). W rekomendacjach negatywnych (PBAC z marca 2018, z roku 2017 oraz z roku 2011) zwracano głównie uwagę na brak udowodnionej, wyższej skuteczności kladrybiny w tabletkach w porównaniu z fingolimodem w ciągu dwóch i czterech lat.

W odnalezionych rekomendacjach nie wskazywano szczegółowych warunków objęcia refundacją leku Mavenclad.

Ponadto odnaleziono informacje o trwających ocenach kladrybiny w tabletkach w analizowanym wskazaniu przez instytucje: kanadyjskie (CADTH, Ontario) i francuską (HAS). Z kolei na stronie walijskiej organizacji (AWMSG) podano informację, że ocena kladrybiny w tabletkach nie była przeprowadzana z uwagi na wydaną już rekomendację NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWIG 2018/ GBA 2018 (Niemcy)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej	Skuteczność kliniczna stosowania kladrybiny w tabletkach została oceniona w trzech populacjach: <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych pacjentów z RRMS, którzy nie byli do tej pory leczeni preparatami modyfikującymi przebieg choroby – jako komparator uznano interferon-beta 1a i interferon beta-1b; • u chorych z RRMS po wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby w porównaniu z leczeniem fingolimodem lub alemtuzumabem (w szczególnych przypadkach interferonami lub octanem glatirameru); • u chorych z postacią SPMS z rzutami, u których terapię kladrybiną w tabletkach porównywano z interferonami. W żadnej z analizowanych populacji nie udowodniono dodatkowych korzyści wynikających z zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2018 (Irlandia)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej	<p>Oceniono, że kladrybina (Mavenclad) jest terapią efektywną kosztowo w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej. W związku z tym rekomendowano refundację kladrybiny.</p> <p>Wskazanie obejmuje zarówno postać MS rzutowo-remisyjną (RRMS), jak i wtórnie postępującą (SPMS), ponieważ przyjmuje się, że nawroty w RRMS i SPMS mają tę samą patofizjologię zapalną.</p>
SMC 2018 (Szkocja)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynkami diagnostyki obrazowej	<p>Produkt leczniczy Mavenclad (kladrybina) został zaakceptowany do stosowania w Szkocji w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej. Rekomendację stosowania ograniczono do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów z szybko postępującą postacią choroby RRMS (RES): pacjenci z ≥ 2 rzutami choroby w ostatnim roku niezależnie od leczenia oraz przynajmniej jedną zmianą widoczną w sekwencji T1 Gd(+). • Pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia (SOT): pacjenci z ≥ 1 rzutem choroby w ostatnim roku podczas terapii modyfikującej przebieg choroby oraz przynajmniej jedną zmianą widoczną w sekwencji T1 wzmacniającą po gadolinie lub 9 zmian T2. <p>Decyzję uzasadniono wynikami badania klinicznego III fazy, gdzie wykazano przewagę kladrybiny nad placebo pod względem rocznego wskaźnika nawrotów choroby u pacjentów z RRMS o dużej aktywności.</p>
ZIN 2018 (Holandia)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej	<p>Zalecono dodanie kladrybiny w tabletkach do listy leków refundowanych w grupie limitowej z fingolimodem. Finansowanie obejmuje leczenie chorych w wieku 18 lat i starszych z RRMS o dużej aktywności, gdzie nie nastąpiła poprawa po leczeniu przynajmniej jednym, zarejestrowanym w leczeniu SM lekiem modyfikującym przebieg choroby.</p> <p>Biorąc pod uwagę porównanie pośrednie stwierdzono, że kladrybina i fingolimod mają podobną wartość terapeutyczną dla pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności choroby (wskazano na brak dowodów potwierdzających istotne różnice w skuteczności tych leków).</p>
PBAC lipiec 2018 PBAC marzec 2018 PBAC listopad 2017 PBAC marzec 2011 (Australia)	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	<p>W lipcu 2018 roku opublikowano pozytywną rekomendację Komitetu dotyczącą umieszczenia kladrybiny na liście preparatów w leczeniu RRMS. Rekomendacja bazuje na ocenie efektywności kosztowej kladrybiny, która byłaby do przyjęcia, o ile koszty zostałyby zminimalizowane w stosunku do fingolimodu.</p> <p>W marcu 2018 roku i listopadzie 2017 roku Komitet nie rekomendował umieszczenia kladrybiny na liście preparatów w leczeniu RRMS. Wskazano głównie na niepewność związaną ze stwierdzeniem wyższej skuteczności w porównaniu z fingolimodem w ciągu dwóch i czterech lat (uznano, że nie ma wystarczających dowodów klinicznych, uzasadniających horyzont czasowy wynoszący cztery lata dla oszacowania równorzędnych dawek kladrybiny i fingolimodu).</p> <p>Zaakceptowano fingolimod jako odpowiedni komparator główny, jednakże uznano, że kladrybina może zastąpić lub wyprzeć wszystkie terapie z RRMS wymienione na liście PBS. Podkreślono również występowanie znacznych niejasności w analizie finansowej.</p> <p>Produkt leczniczy pod nazwą Movectro oceniony został negatywnie po raz pierwszy w 2011 roku. Ocena dotyczyła I linii leczenia pacjentów z RRMS, którzy doświadczyli przynajmniej dwóch udokumentowanych rzutów choroby, spełniających określone kryteria.</p>
NICE 2017 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności	<p>Kladrybinę w tabletkach rekomenduje się jako opcję terapeutyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 wzmacniającej się gadolinem w sekwencji T1 (we wstępnym badaniu MRI). • u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu leczenia DMD (ang. inadequate response), definiowanej jako przynajmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku i aktywne zmiany w obrazowaniu MRI. <p>Uzasadnieniem rekomendacji są wyniki badań klinicznych wykazujące, że kladrybina w tabletkach zmniejsza liczbę nawrotów oraz spowalnia postęp niepełnosprawności u pacjentów z RRMS. Skuteczność kladrybiny u pacjentów z szybko rozwijającą się,</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>ciężką postacią (RES) RRMS nie została udowodniona, ale prawdopodobnie jest bardziej skuteczna niż placebo.</p> <p>Bazując na porównaniach pośrednich nie wykazano wystarczających dowodów na stwierdzenie wyższej lub niższej skuteczności kladrybiny w porównaniu do innych metod leczenia chorych z rozwijającym się ciężkim i nieoptymalnie leczonym SM.</p> <p>Wskazano ponadto, że kladrybina jest mniej kosztowna w porównaniu do innych metod leczenia, wymaga również rzadszego dawkowania oraz monitorowania.</p>

DMD - leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Disease Modifying Drugs*); **RES** – postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (z ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*); **RRMS** - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*); **SM** - stwardnienie rozlane (z łac. *Sclerosis Multiplex*); **SOT** - postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie (z ang. *Suboptimally Treated Multiple Sclerosis*); **SPMS** - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (dane z wniosków refundacyjnych: stan na 21.12.2017 r.)⁵

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia ⁶	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	100%	Brak ograniczeń/nie dotyczy ^a	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy/0% ^b	Nie dotyczy	Nie dotyczy/nie ^c
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	Nie dotyczy	Nie dotyczy/nie ^d
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	Nie dotyczy	Nie dotyczy/nie ^e
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	0%/nie dotyczy ^f	Nie dotyczy	Nie
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Brak ograniczeń	Tak
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Pogrubeńciem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 09.08.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

^a Mavenclad opak. 4 tab.

^b Mavenclad opak. 6 tab.

^c Mavenclad opak. 6 tab.

^d Mavenclad opak. 4 tab, Mavenclad opak. 6 tab.

^e Mavenclad opak. 1 tab.

⁵ Zgodnie z APD (stan na czerwiec 2018 r.) produkt leczniczy Mavenclad jest refundowany w Norwegii, Słowenii, Holandii, Niemczech, Wielkiej Brytanii, Danii, Luksemburgu, Izraelu, Szwecji, Bułgarii, Finlandii, Austrii, Grecji, Hiszpanii, Portugalii i Chorwacji.

⁶ Zgodnie z informacją zawartą w uzupełnieniach minimalnych wnioskodawcy, od 1 sierpnia 2018 r. produkt leczniczy Mavenclad jest refundowany w Belgii.

^f Mavenclad opak. 6 tab.

Według informacji przedstawionych we wniosku Mavenclad jest finansowany w dziewięciu krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w jednym spośród krajów o zbliżonym PKB do Polski - Słowenii. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, a finansowanie nie jest ograniczone. Tylko w Wielkiej Brytanii stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.06.2018 r. znak PLR.4600.62.2018.8.PB, PLR.4600.61.2018.9.PB, PLR.4600.60.2018.9.PB (data wpływu do AOTMiT 04.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, kod EAN: 4054839365331
- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, kod EAN: 4054839365348
- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, kod EAN: 4054839365355

w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie [REDAKTOWANE], w której znajdują się wszystkie trzy opakowania Mavencladu 1,4 i 6 tabl.

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Mavenclad miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w ChPL Mavenclad, co szczegółowo określają kryteria włączenia do programu lekowego.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby.

Najczęściej występująca postać choroby – rzutowo-remisyjna (RRMS) dotyczy ok. 60% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM.

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego objawów SM 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.

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. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu Mavenclad (kladrybina) we wnioskowanym wskazaniu wskazał dostępne w ramach programów lekowych: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, alemtuzumab, fingolimod, natalizumab oraz placebo.

Treść dostępnych rekomendacji klinicznych w leczeniu stwardnienia rozsianego wskazuje, iż ww. terapie stanowią odpowiedni komparator. Słuszność wyboru potwierdzają także opinie eksperckie wydane na prośbę Agencji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki analizy skuteczności pochodzące z porównania pośredniego przeprowadzonego w analizie wnioskodawcy nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o większej lub mniejszej skuteczności kladrybiny w porównaniu do innych leków immunomodulujących obecnie refundowanych w Polsce, ze względu na to, że dane są niepełne, a badania włączone do porównania pośredniego – zbyt zróżnicowane.

Jedynie w przypadku rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dostępne dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego kladrybiny względem większości komparatorów (brak porównania z interferonem beta-1b 250 oraz peginterferonem beta-1a). W przypadku tego punktu końcowego wyniki porównania pośredniego w populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) wskazują na statystycznie istotną różnicę na korzyść kladrybiny (CLA) dla porównania z octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a 30 µg (IFN B1a 30) oraz interferonem beta-1a 44 µg (IFN B1a 44), a także fumaranem dimetylu (DMF) i teryflunomidem (TER), z tym że różnice dla tych dwóch ostatnich porównań są na granicy istotności statystycznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania kladrybiny z natalizumabem (NAT), fingolimodem (FIN) i alemtuzumabem (ALE). Potencjalnej większej skuteczności CLA względem części komparatorów, wskazywanej przez wynik dla ARR, w większości przypadków nie można jednak potwierdzić wynikami dla pozostałych punktów końcowych, głównie ze względu na niekompletność danych, ale także ze względu na nieistotność statystyczną wyników otrzymanych w porównaniu pośrednim. Jedynie w przypadku porównań CLA vs IFN B1a 44 i CLA vs DMF wyniki dla innego punktu końcowego potwierdzają wyższą skuteczność CLA: w pierwszym przypadku jest to wynik dla 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP), w drugim dla 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP).

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie wykonane w ramach oceny bezpieczeństwa możliwe była tylko dla populacji ITT – szerszej niż populacja wnioskowana. Nie wykazano w niej istotnych statystycznie różnic względem komparatorów w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem ani ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) bez uwzględniania rzutu choroby. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku sAEs z uwzględnieniem rzutu choroby, dla porównań z IFNB1b, pegIFNB1a i DMF, różnice osiągnęły istotność statystyczną i były na niekorzyść CLA.

W analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego dla limfopenii, jednego z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY, które w badaniu CLARITY EXTENSION uznane zostało za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania. W badaniu CLARITY limfopenia wystąpiła u 21,6% pacjentów z grupy CLA (dla porównania w grupie PBO u 1,8%) i choć wyniki badania CLARITY EXTENSION wskazują, że z czasem poziom limfocytów u większości pacjentów ulega normalizacji (grupa CLA/PBO 9,2%) to jest to zdarzenie niepożądane niezwykle istotne w kontekście mechanizmu działania kladrybiny. Podobnie jak wystąpienie półpaśca, które choć dotyczyło stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów (badanie CLARITY: CLA 1,9%, PBO 0%), to zgodnie z danymi literaturowymi jest jednym z najbardziej klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych dla CLA (Deeks 2018).

Zarówno w przypadku oceny skuteczności jak i oceny bezpieczeństwa jednym z podstawowych ograniczeń jest brak danych długoterminowych. Dostępne dane są szacunkowe i wskazują, że u pewnego odsetka pacjentów po kilku latach od przyjęcia ostatniej dawki leku następuje nawrót choroby (abstrakty konferencyjne Dive 2017, Gerard 2018).

Brak pełnych danych długoterminowych istotny jest m.in. w kontekście oceny wpływu kladrybiny na częstość zachorowania na nowotwory. W badaniu CLARITY nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości nowotworów między grupą przyjmującą CLA a grupą przyjmującą PBO, choć wartości numeryczne w grupie CLA były wyższe (nowotwory łagodne: 5 vs 1, nowotwory złośliwe: 3 vs 0). Późniejsze metaanalizy obejmujące dane z badań dotyczących CLA (Pakpoor 2015, abstrakt konferencyjny Gałązka 2018), a także z rejestru PREMIERE (abstrakt konferencyjny Gałązka 2018) również nie potwierdziły, aby kladrybina zwiększała ryzyko wystąpienia nowotworów. Niemniej jednak ostateczna ocena wpływu CLA na ryzyko rozwoju nowotworów wymaga dalszych obserwacji profilu bezpieczeństwa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Mavenclad (kladrybina) ze wszystkimi lekami immunomodulującymi (DMD), refundowanymi obecnie w ramach programów lekowych: B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” i B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów CLA porównano z lekami względem których wykazano w AKL wyższą skuteczność kliniczną – fumaranem dimetylu (DMF), octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a (IFNβ-1a) interferonem beta-1b (IFNβ-1b), peginterferonem beta-1a (pegIFNβ-1a) i teryflunomidem (TER), natomiast przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów CLA porównano z lekami względem których

wykazano w AKL porównywalną skuteczność – alemtuzumabem (ALEM), natalizumabem (NAT) i fingolimodem (FIN). Wykorzystane techniki analityczne zostały uznane przez analityków Agencji za właściwe. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (CUA) stosowanie kladrybiny w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” w miejsce wszystkich komparatorów stosowanych obecnie w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (CMA) stosowanie kladrybiny w miejsce ALEM, NAT lub FIN

Ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (PegINFB-1a) wynosi zł (dla op. Mavencladu 1 tabl.). Należy jednak podkreślić, że oszacowana cena progowa jest od wnioskowanej urzędowej ceny zbytu netto (bez uwzględnienia RSS).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 4-letnim horyzoncie czasowym. Pominięto natomiast perspektywę wspólną, gdyż wyniki są tożsame (brak kosztów ponoszonych przez pacjenta). Rozważano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Mavenclad ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu
- Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Mavenclad ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach . Cenę preparatu Mavenclad przyjęto na poziomie deklarowanym przez wnioskodawcę. Dla poszczególnych prezentacji leku ceny zbytu netto wynoszą: za opakowanie zawierające 1 tabletkę, za opakowanie zawierające 4 tabl. oraz za opakowanie zawierające 6 tabletek.

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Mavenclad dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego . W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki wzrosną w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariacie z RSS wydatki wzrosną w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do wyników AWB wnioskodawcy, wskazujących na wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z przyjętym założeniem wnioskodawcy oceniany produkt leczniczy miałby trafić do programu lekowego: „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Włączenie kladrybiny w tabletkach do obowiązującego PL obejmującego pozostałe leki finansowane w SM wydaje się być zasadne.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono łącznie sześć rekomendacji dotyczących finansowania kladrybiny w tabletkach. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na efektywność kosztową leczenia (NCPE, NICE), przewagę w skuteczności kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (NICE, SMC) oraz podobną wartość terapeutyczną z fingolimodem (ZIN). Z kolei w rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na brak udowodnionej, wyższej skuteczności kladrybiny w tabletkach w porównaniu do innych terapii stosowanych w leczeniu RRMS (IQWIG/GBA, PBAC).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej uwzględniającej wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). W analizie klinicznej nie przedstawiono pełnej charakterystyki badań, tj. brak przedstawienia ocenianych punktów końcowych dla badań pierwotnych dotyczących komparatorów włączonych do analizy podstawowej (AKL Rozdz. 7.4).	TAK	Bez uwag
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z ChPL Mavenclad populację docelową stanowią pacjenci z rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) o dużej aktywności,	TAK	Przedstawiono wystarczające uzasadnienie
Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia) - brak wystarczającego uzasadnienia dla przyjętego w CMA horyzontu czasowego wynoszącego 5 lat (brak spójności z BIA, w którym w oparciu o zapisy ChPL horyzont czasowy ustalono na 4 lata).	?	Uzasadnienie niewystarczające (uwagi Agencji: s. 67-68)
W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia). Wnioskodawca nie przedstawił wspomnianego wyżej współczynnika dla technologii wnioskowanej.	TAK	Bez uwag
W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca nie przedstawił wspomnianych wyżej współczynników dla technologii opcjonalnych.	TAK	Bez uwag
Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, (§ 5. ust. 2 pkt 7). Dane wykorzystane w modelu elektronicznym są niezgodne z zestawieniem parametrów modelu zamieszczonym w przedłożonej analizie ekonomicznej (tabela 48, parametr: utrata skuteczności leków).	TAK	Przedstawiono wystarczające uzasadnienie
Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmiany wartości dla poszczególnych parametrów wejściowych, natomiast nie przeprowadził oszacowań dla wariantów skrajnych. Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r. w ramach analizy wpływu na budżet należy przyjąć takie wartości z zakresów zmienności danych wejściowych oraz założeń, aby oszacować odpowiednio minimalną oraz maksymalną inkrementalną zmianę wydatków.	TAK	Bez uwag

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nd.

Analiza problemu decyzyjnego: nd.

Analiza kliniczna: nd.

Analiza ekonomiczna: nd.

Analiza wpływu na budżet:

- nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnoskowanego leku

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Afolabi 2017	Afolabi D, A bor C, Zalewski L, Altmann D R, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2017;1352458517726380
Ali 2012	Ali S, Paracha N, Cook S, Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Greenberg S, Scott DA, Joyeux A. Reduction in Healthcare and Societal Resource Utilization Associated with Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis : Analysis of Economic Data from the CLARITY Study. <i>Clin Drug Investig</i> 2012; 32(1):15-27
Comi 2013	Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett AC, Viglietta V, Greenberg SJ. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. <i>J Neurol</i> 2013; 260(4):1136-1146
Comi 2016	Comi G, Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Soelberg-Soerensenn P, Vermersch P, Martin E, Dangond F, Rieckmann P. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Outcomes in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Cladribine Tablets: Results from the 120-Week Phase IIIb Extension of the CLARITY Study (P2.114). <i>Neurology</i> . 2016;86(16 Supplement). http://www.neurology.org/content/86/16_Supplement/P2.114.abstract .
Comi 2018	Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Adeniji A K, Dangond F, Giovannoni G. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> 2018; 11:1756285617753365
Cook 2011	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Viglietta V, Musch B, Greenberg SJ. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. <i>Mult Scler</i> 2011; 17(5):578-593
Cook 2016	Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sørensen P, Vermersch P, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G. Slowing of Disability Progression Based on 6-Month Confirmed EDSS in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Cladribine Tablets in the CLARITY Study: A Post-Hoc Subgroup Analysis (P3.058). <i>Neurology</i> . 2016;86 (16 Supplement):P3.058. Dostępne on-line pod adresem: http://www.neurology.org/content/86/16_Supplement/P3.058
De Stefano 2018	De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G, Sormani M P. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. <i>Mult Scler</i> 2018; 24:222 -226
Deeks 2018	Deeks E. D. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. <i>CNS drugs</i> , 2018, 1-12.
Galazka 2018	Galazka A. et al. An analysis of malignancy risk in the clinical development programme of cladribine tablets in patients with relapsing multiple sclerosis. Abstracts of the 4th Congress of the European Academy of Neurology. <i>European Journal of Neurology</i> 2018; 25 (2) 133.
Gerard 2018	Gerard H. et al. Subsequent disease modifying drug treatment of patients treated with cladribine tablets. Poster session THUR, 191. The Association of British Neurologists Annual Meeting 2018
Giovannoni 2010	Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 2010; 362(5):416-426
Giovannoni 2011	Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. <i>Lancet Neurol</i> 2011; 10(4):329-337
Giovannoni 2017	Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji A K, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. <i>Mult Scler</i> 2017 :1352458517727603
Giovannoni 2018	Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Hicking C, Vermersch P. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. <i>Mult Scler</i> 2018 Apr 1:1352458518771875. doi: 10.1177/1352458518771875.
Giovannoni 2018a	Giovannoni G. et al. Pooled analysis of the efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in patients with EDSS ≥3.5 or. Abstracts of the 4th Congress of the European Academy of Neurology. <i>European Journal of Neurology</i> 2018; 25 (2) 329.
Giovannoni 2018b	Giovannoni G. et al. Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in patients ≤50 and >50 years of age with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a post hoc analysis from CLARITY. Abstracts of the 4th Congress of the European Academy of Neurology. <i>European Journal of Neurology</i> 2018; 25 (2) 331.
Kalincik 2017	Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman , Horakova D, Havrdova E, Trojano M, Lechner-Scott J, Lugaresi A, Prat A, Girard M, Duquette P, Grammond P, Solaro C, Grand'Maison F, Hupperts R, Prevost J, Sola P, Ferraro D, Terzi , Butler E, Slee M, Kermodé A, Fabis-Pedrini M, McCombe P, Barnett M, Shaw C, Hodgkinson S, Butzkueven H. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon beta for multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2017:1352458517728812
Pakpoor 2015	Pakpoor J. et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. <i>Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation</i> , 2015, 2.6: e158.

Rammohan 2012	Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soe berg Sorensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N. Cladr bine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2012; 1:49-54
Soelberg-Sorensen 2018a	Soelberg-Sorensen P. et al. Neutrophil and Monocyte Cell Numbers Remained Within Normal Limits in Patients with RRMS Treated with Cladribine Tablets 3.5 Mg/Kg (CLARITY/CLARITY EXT.). <i>Actrims 2018 – Posters. Multiple Sclerosis Journal</i> 2018; 24: (S1) 39.
Soelberg-Sorensen 2018b	Soelberg-Sorensen P. et al. Long-Term Lymphocyte Counts in Patients with RRMS Treated with Cladribine Tablets 3.5 Mg/Kg: Total Lymphocytes, B-, and T-Cell Subsets. <i>Actrims 2018 – Posters. Multiple Sclerosis Journal</i> 2018; 24: (S1) 48.
Stuve 2018a	Stuve O. et al. Cladribine tablets produce selective and discontinuous reduction of B and T lymphocytes and natural killer cells in patients with early and relapsing Multiple Sclerosis. Abstracts of the 4th Congress of the European Academy of Neurology. <i>European Journal of Neurology</i> 2018; 25 (2) 527.
Stuve 2018b	Stuve O. et al. Effect of cladr bine tablets on immune cells in patients with MS. Poster session WED, 186. The Association of British Neurologists Annual Meeting 2018
Wang 2017	Wang G. et al. Baseline EDSS proportions in MS clinical trials affect the overall outcome and power: A cautionary note. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> , 2017, 23.7: 982-987.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAN 2018	Rae-Grant A. et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> , 2018, 90.17: 777-788.
ABN 2015	Scolding N. et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. <i>Practical neurology</i> , 2015, 15.4: 273-279.
ECTRIMS EAN 2018	Montalban X. et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> , 2018, 24.2: 96-120.
GBA 2018	<u>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cladr bin. 2018</u> https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/334/#tab/beschluesse
IQWiG 2018	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung A17-62. Cladribine (multiple Sclerose) Version 1.0. 27.02.2018. https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-62-cladribine-multiple-sclerosis-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-sgb-v.8401.html
MSC 2017	Costello K. et al. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. A consensus paper by the multiple sclerosis coalition, 2017.
NCPE 2018	<u>Cost effectiveness of cladr bine (Mavenclad) for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis (MS) as defined by clinical or imaging features. National Centre for Pharmacoeconomics, 2018</u> http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/09/Summary-cladr bine.pdf
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. October 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ta493/resources/cladribine-tablets-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82605085275589
PBAC 2011	PBAC Meeting Outcomes. Marzec 2011. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-03/March-2011-PBAC-Outcomes-1st-time-decisions-not-to-recommend.pdf.jsessionid=w0p457otrniv1qa687mtdpe1a/
PBAC 2017	PBAC Meeting Outcomes. Listopad 2017. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2017-v2.pdf
PBAC 2018	PBAC Meeting Outcomes. Marzec 2018. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/first-time-decisions-not-to-recommend-03-2018.pdf
PBAC 2018	PBAC Meeting Outcomes. Lipiec 2018. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf
Prescrire 2018	Cladribine orale (Mavenclad) et sclérose en plaques. <i>La Revue Prescrire</i> , Czerwiec 2018, Tom 38 Nr 416.
PTN 2016	Losy J. et al. Leczenie stwardnienia rozszianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2016, 12.2: 80-95.

SMC 2018	Scottish Medicines Consortium. Cladribine 10 mg tablet (Mavenclad) SMC No 1300/18. 12 January 2018. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine_mavenclad_final_jan_2018_amended_070218_for_website.pdf
ZIN 2018	National Health Care Institute, The Netherlands (ZIN). Cladribine tablets (Mavenclad) for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis as defined by clinical or imaging features. Dutch Pharmacotherapeutic Assessment Report using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. 2018.
Pozostałe publikacje	
ChPL Mavenclad	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mavenclad (12/2017)
AWA Gilenya	Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Gilenya, nr sprawy OT4351.37.2017
Obwieszczenie MZ 26/04/2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018
Obwieszczenie MZ 29/06/2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018
Program lekowy B.46	Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
Program lekowy B.29	Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
Selmaj 2017	Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. <i>Mult Scler.</i> 2017 Aug;23(2_suppl):130-142.
NICE ALEM	Alemtizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA312]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 28 May 2014. https://www.nice.org.uk/guidance/ta312
Orme 2007	Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R; The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. <i>Value Health.</i> 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.
Phillips 2015	Phillips JT, Selmaj K, Gold R; Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate. <i>Int J MS Care</i> 2015; 17:236-243.
Boye 2011	Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van BK, Palsgrove AC, Tynan A; Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. <i>Eur J Health Econ</i> 2011; 12:219-230.
Shingler 2015	Shingler S, Fordham B, Evans M; Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. <i>J Med Econ</i> 2015; 18:45-55.
Trogdon 2016	Trogdon JG, Ekwueme DU, Chamiec-Case L, Guy GP; Breast Cancer in Young Women: Health State Utility Impacts by Race/Ethnicity. <i>Am J Prev Med</i> 2016; 50:262-269.
Putzki 2008	Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP; Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Eur J Neurol.</i> 2009 Jun; 16(6):713-20.
AWA Lemtrada 2018	Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Lemtrada, nr sprawy OT.4331.22.2018
AWA Ocrevus 2018	Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Ocrevus, nr sprawy OT.4331.31.2018
Hettle 2018	Hettle R, Harty G, Wong S L. Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England. <i>J Med Econ.</i> 2018;16:1-11
Jacyna 2018	Jacyna A, Śliwczyński A, Stachurski J. The prevalence and direct costs of multiple sclerosis therapy in Poland from 2008 to 2016. <i>Medical Studies</i> 2018; 34 (1): 9-14.
Kułakowska 2010	Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2010 Sep-Oct;44(5):443-52.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDACTED] Wersja 1.0, Kraków, 2018.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 2018
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDACTED] Wersja 1.0, Kraków, 2018.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDACTED] Wersja 1.0, Kraków, 2018.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, [REDACTED] Wersja 1.0, Kraków, 2018.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Mavenclad (kladrybina w tabletkach) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.17.2018.AR.3.