

## Rekomendacja nr 85/2018

z dnia 26 września 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Mavenclad,  
cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., Mavenclad, cladribinum,  
tabletki, 10 mg, 4 tabl., Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg,  
1 tabl., w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia  
rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub  
szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego  
(ICD-10: G35)"**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego: Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl.; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl.; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10: G35)", **pod warunkiem** zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego (RRMS, z ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) o dużej aktywności (HDA, ang. high disease activity) przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego z obecnie stosowanymi aktywnymi komparatorami oraz porównania bezpośredniego z placebo (PBO).

Jedynie w przypadku rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dostępne dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego kladrybiny względem większości komparatorów. 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). 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.

Ocena profilu bezpieczeństwa w zakresie porównania pośredniego wykonana była dla populacji 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.

Mając na uwadze wykonane porównanie pośrednie i związane z nim ograniczenia jednoznaczne wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem wszystkich komparatorów jest utrudnione. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści terapeutyczne wśród pacjentów.

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej metodą CUA wskazują, że terapia CLA

Analiza metodą CMA wykazała, że

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków NFZ od [redacted] w I [redacted] w IV roku refundacji przy uwzględnieniu proponowanego RSS. W wariacie bez RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną od [redacted], odpowiednio w pierwszym i ostatnim roku analizy.

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, celem uzyskania wyższej efektywności kosztowej ocenianego preparatu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, kod EAN: 4054839365331 z ceną zbytu netto w wysokości [redacted]
- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, kod EAN: 4054839365348 z ceną zbytu netto w wysokości [redacted]
- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, kod EAN: 4054839365355 z ceną zbytu netto w wysokości [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach [redacted]. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM, ICD-10: G35) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii.

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby:

- rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remitting 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  $\geq 24$  godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  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.

Największa zachorowalność na SM 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. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni.

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z rozpoznaniem stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w latach 2015-2018 wyniosła odpowiednio 45 268 w 2015 r., 45 172 w 2016 r., 45 390 w 2017 r. oraz 37 025 w 2018 r. (niepełne dane).

## Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej wśród opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego wymieniają: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, natalizumab, fingolimod, mitoksantron i alemtuzumab. Ww. technologie, stosowane w terapii SM, znajdują także odzwierciedlenie w opiniach ekspertów klinicznych.

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 leczeniu SM finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- alemtuzumabum, dimethylis fumaras, glatirameri acetat, interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, peginterferonum beta-1a, teriflunomidum – w ramach programu lekowego (PL) B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”;

- fingolimodum oraz natalizumabum – 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 G 35)”.

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w analizowanym wskazaniu przyjął: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, alemtuzumab, fingolimod, natalizumab oraz placebo. Wybór komparatorów uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Mavenclad zawiera substancję czynną kladrybina, która jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt 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).

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) przeprowadzono na podstawie badań porównujących bezpośrednio kladrybinę (CLA) z placebo (PBO):

- CLARITY (Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Cook 2011, Comi 2013, Ali 2012, De Stefano 2018, Afolabi 2017, Giovannoni 2018, Rammohan 2012 oraz doniesienie konferencyjne Cook 2016). Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, w którym okres obserwacji 96 tyg., zaś liczba pacjentów wynosiła: grupa CLA: 433, grupa PBO: 437;
- CLARITY EXTENSION (Giovannoni 2017, Comi 2018 oraz doniesienia konferencyjne Comi 2016) FREEDOMS II: Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione (faza wydłużona badania CLARITY), w którym okres obserwacji 96 tyg.+ 24 tyg. SUFP (ang. supplemental follow-up), zaś liczba pacjentów wynosiła: grupa CLA: 433, grupa PBO: 437;

Ryzyko błędu systematycznego ww badań wg Cochrane zostało ocenione jako niskie we wszystkich analizowanych domenach (procedura randomizacji, utajenie randomizacji, zaślepienie pacjentów i personelu medycznego, zaślepienie oceny wyników, niekompletność wyników, selektywna prezentacja wyników, inne czynniki).

W ramach badań CLARITY i CLARITY EXTENSION oprócz populacji zgodnej z potokiem badań (ITT) wyodrębniono kilka subpopulacji pacjentów.

W niniejszej analizie w przypadku oceny skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki dla populacji z dużą aktywnością choroby (HDA, [redacted])

[redacted]), uznając ją za najbardziej zbliżoną do wskazanej we wniosku. Natomiast w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji ITT ze względu na brak danych/niepełne dane w badaniach uwzględnionych w przeglądzie systematycznym.

Ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 42 badania RCT celem porównania pośredniego CLA z terapiami alternatywnymi. Porównanie skuteczności przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej, do której włączono badania trwające od 12 do 182 tygodni. Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach wynosiła od 13 do 1404. Przy czym większość uwzględnionych badań stanowiły duże próby kliniczne, oceniające po kilkuset chorych w każdej z ocenianych grup:

- octan glatirameru (GA)
  - ✓ GA vs PBO: Bornstein 1987, Copolymer 1, ECGT, GALA, Boiko 2018, GATE; Liczba pacjentów: 2 898 okres obserwacji: od 39 do 156 tyg.
  - ✓ GA vs DMF vs PBO: CONFIRM. Liczba pacjentów: 1 085 okres obserwacji: 2 lata
- interferon beta-1a (IFN B1a)
  - ✓ IFN B1a 30 vs PBO: BRAVO, Kappos 2011, MSCRG; Liczba pacjentów: 1 307 okres obserwacji: od 24 do 156 tyg.
  - ✓ IFN B1a 30 vs GA: CombiRx; Liczba pacjentów: 509 okres obserwacji: 156 tyg.
  - ✓ IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA: Calabrese 2012; Liczba pacjentów: 110 okres obserwacji: 104 tyg.
  - ✓ IFN B1a 44 vs GA: REGARD; Liczba pacjentów: 764 okres obserwacji: 96 tyg.
  - ✓ IFN B1a IFN B1b 250 vs PBO: IFNB MS, Knobler 1993, Wroe 2005; Liczba pacjentów: 358 okres obserwacji: od 13 do 104 tyg.
  - ✓ IFN B1a 44 vs PBO: próby IMPROVE oraz PRISMS; Liczba pacjentów: 551 okres obserwacji: od 16 do 104 tyg.
  - ✓ IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: INCOMIN, Stępień 2013; Liczba pacjentów: 256 okres obserwacji: od 104 do 156 tyg.
  - ✓ IFN B1a 44 vs IFN B1b 250: REFORMS; Liczba pacjentów: 129 okres obserwacji: 12 tyg.
  - ✓ IFN B1a 44 vs IFN B1a 30: badania EVIDENCE; Liczba pacjentów: 677 okres obserwacji: średnio 64 tyg.
  - ✓ IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: Etemadifar 2006, Mokhber 2014; Liczba pacjentów: 159 okres obserwacji: od 52 do 104 tyg.
- interferon beta-1b (IFN B1b)
  - ✓ IFN B1b 250 vs GA: badanie BECOME, BEYOND; Liczba pacjentów: 1 420 okres obserwacji: od 104 do 182 tyg.
- peginterferon beta-1a (pegIFN B1a)

- ✓ pegIFN B1a 125 vs PBO: ADVANCE; Liczba pacjentów: okres obserwacji: 104 tyg.
- natalizumab (NAT)
  - ✓ NAT vs PBO: próby AFFIRM oraz Saida 2017; Liczba pacjentów: 1 012 okres obserwacji: od 24 do 116 tyg.
- fumaran dimetylu (FIN)
  - ✓ FIN vs PBO: próby FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012; Liczba pacjentów: 1 670 okres obserwacji: od 24 do 104 tyg.
  - ✓ FIN vs IFN B1a 30: badanie TRANSFORMS; Liczba pacjentów: 866 okres obserwacji: 52 tyg.
  - ✓ FIN vs IFN B1b 250: badanie GOLDEN; Liczba pacjentów: 157 okres obserwacji: 72 tyg.
- alemtuzumab (ALE)
  - ✓ ALE vs IFN B1a 44: CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II; Liczba pacjentów: 1 472 okres obserwacji: od 104 do 156 tyg.
- fumaran dimetylu (DMF)
  - ✓ DMF vs PBO: DEFINE; Liczba pacjentów: 821 okres obserwacji: 96 tyg.
- teryflunomid (TER)
  - ✓ TER vs PBO: O'Connor 2006, TEMSO, TOWER; Liczba pacjentów: 1 600 okres obserwacji: od 36 do 108 tyg.
  - ✓ TER vs IFN B1a 44: TENERE; Liczba pacjentów: 215 okres obserwacji: do 48 tyg.

Analiza skuteczność praktycznej wnioskowanej technologii względem natalizumabem (NAT), fingolimodem (FIN), interferonem beta-1a 44 µg (IFN B1a 44) została przeprowadzona w oparciu o badanie Kalincik 2017: retrospektywne badanie bez randomizacji z dopasowaniem grup na podstawie miary prawdopodobieństwa, w którym – oceny wyników dokonano w pierwszym roku po otrzymaniu pierwszej dawki CLA czyli przed osiągnięciem skumulowanego poziomu 3,5 mg/kg m/c; W badaniu liczba pacjentów wynosiła – 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.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- MD – ang. mean difference, różnica średnich;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans;
- RD – ang. risk difference, różnica ryzyk;
- RR – ang. relative risk, risk ratio, ryzyko względne;

W ramach przedstawionych badań stosowano następujące skale i kwestionariusze:

- Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status Scale EDSS, skala Kurtzkego) – wykorzystywana w czasie badania neurologicznego, służy do oceny stopnia zaawansowania niepełnosprawności pacjenta wynikającej z SM. Ocenie podlega 8 układów czynnościowych (UC) mózgu (ang. Functional Systems): piramidowy, mózdkowy, pień mózgu, czucie, kontrola czynności jelit i pęcherza, wzrokowy, psychiczny (np. zaburzenia nastroju, zmiany osobowości) i dotyczący innych czynności. Skala jest 20-stopniowa (zakres 0-10, krok: 0,5), 0 pkt. oznacza brak niesprawności, a 10 pkt. zgon w wyniku SM. Wraz ze wzrostem liczby punktów wzrasta stopień niesprawności neurologicznej.

- Kwestionariusz EQ-5D – jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (ang. visual analogue scale VAS, ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

#### Skuteczność kliniczna

W wyniku porównania kladrybiny z komparatorami w populacji pacjentów z aktywną postacią SM odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść CLA w punktach końcowych:

- roczny wskaźnik rzutów (ARR)
  - porównanie bezpośrednie
    - ✓ CLA vs PBO: mniejsze o 67% prawdopodobieństwo względne rocznego wskaźnika rzutów w grupie leczonej CLA vs PBO, HR=0,33 (95%CI 0,23; 0,48);
  - porównanie pośrednie
    - ✓ CLA vs GA: mniejsze o 54% prawdopodobieństwo względne rocznego wskaźnika rzutów w grupie leczonej CLA vs GA, HR=0,46 (95%CI 0,27; 0,78);
    - ✓ CLA vs IFN B1a 30: mniejsze o 54% prawdopodobieństwo względne rocznego wskaźnika rzutów w grupie leczonej CLA vs IFN, HR=0,46 95%CI (95%CI 0,26; 0,84);
    - ✓ CLA vs IFN B1a 44: mniejsze o 54% prawdopodobieństwo względne rocznego wskaźnika rzutów w grupie leczonej CLA vs IFN, HR=0,46 (95%CI 0,29; 0,74);
    - ✓ CLA vs DMF: mniejsze o 38% prawdopodobieństwo względne rocznego wskaźnika rzutów w grupie leczonej CLA vs DMF, HR=0,620 (95%CI 0,385; 0,996), przy czym wynik jest na granicy istotności statystycznej;
    - ✓ CLA vs TER: mniejsze o ok. 40% prawdopodobieństwo względne rocznego wskaźnika rzutów w grupie leczonej CLA vs TER, HR=0,601 (95%CI 0,360; 0,999), przy czym wynik jest na granicy istotności statystycznej;
- 3-miesięczna progresja niepełnosprawności (3mCDP)
  - porównanie bezpośrednie
    - ✓ CLA vs PBO: mniejsze o 72% prawdopodobieństwo względne 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej CLA vs PBO, HR=0,28 (95%CI 0,15; 0,53);
  - porównanie pośrednie
    - ✓ CLA vs DMF: mniejsze o 57% prawdopodobieństwo względne 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej CLA vs DMF, HR=0,43 (95%CI 0,20; 0,94);
- 6-miesięczna progresja niepełnosprawności (6mCDP)
  - porównanie bezpośrednie

- ✓ CLA vs PBO: mniejsze o 82% prawdopodobieństwo względne 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej CLA vs PBO, HR=0,18 (95%CI 0,07; 0,45);
- porównanie pośrednie
  - ✓ CLA vs DMF: mniejsze o 68% prawdopodobieństwo względne uzyskania 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej CLA vs IFN, HR=0,32 (95%CI 0,12; 0,88);
- brak rzutów choroby (RF)
  - porównanie bezpośrednie
    - ✓ CLA vs PBO: ok. 3 razy większa szansa niewystąpienia rzutów choroby w grupie leczonej CLA vs PBO, OR=3,03 (95%CI 1,87; 4,98).

W publikacjach dotyczących bezpośrednio badania CLARITY (CLA vs PBO) nie przedstawiono informacji odnośnie wyników oceny jakości życia. Dane odnośnie jakości życia przedstawiono w publikacji Afolabi 2017. Analiza wykonana w ramach ww. publikacji była niezależną oceną jakości życia z badania CLARITY – przeprowadzoną w oparciu o surowe wyniki uzyskane od EMA w ramach publicznego dostępu do informacji.

Ocena jakości życia wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść CLA vs PBO w zakresie:

- zmiany wyniku EQ-5D Index ogółem: średnia zmiana wyniku EQ-5D wyniosła 0,01 w grupie CLA vs -0,05 w grupie PBO; różnica średnich wyniosła MD=0,05 (97,5% CI 0,01; 0,09);  
Natomiast w przypadku zmiany wyniku EQ-5D Index klinicznie istotnej uzyskane różnice pomiędzy grupami CLA vs PBO nie były istotne statystycznie.
- zmiany wyniku EQ-5D w zakresie domen:
  - ✓ zdolność do poruszania się: średnia zmiana wyniku EQ-5D wyniosła -0,05 w grupie CLA vs 0,04 w grupie PBO; różnica średnich wyniosła MD=-0,09 (97,5% CI -0,15; -0,03);
  - ✓ samoopieka: średnia zmiana wyniku EQ-5D wyniosła 0,05 w grupie CLA vs 0,15 w grupie PBO; różnica średnich wyniosła MD=-0,10 (97,5% CI -0,16; -0,04);
  - ✓ niepokój lub przygnębienie: średnia zmiana wyniku EQ-5D wyniosła -0,03 w grupie CLA vs 0,08 w grupie PBO; różnica średnich wyniosła MD=-0,11 (97,5% CI -0,19; -0,03);

W wyniku porównania CLA vs PBO nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących zmiany wyniku EQ-5D w zakresie domen: codzienna aktywność oraz ból lub dyskomfort.

W badaniu CLARITY EXTENSION dla porównania PBO/CLA vs CLA/PBO w populacji ITT i HDA odnotowano 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%.



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.

#### *Skuteczność praktyczna*

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

- CLA vs FIN:
  - ✓ statystycznie istotne ok. 4 razy większe prawdopodobieństwo poprawy wyniku EDSS (HR=3,90 95%CI (1,60; 9,60)),
  - ✓ 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 4 razy większe prawdopodobieństwo poprawy wyniku EDSS (HR=4,00 95%CI (1,80; 9,20)),
  - ✓ statystycznie istotne ok. 2-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia rzutu (HR=1,80 95%CI (1,08; 2,97)),
  - ✓ statystycznie istotne 2,5 razy wyższe ryzyko wystąpienia 6 miesięcznej progresji niepełnosprawności (HR=2,50 95%CI (1,20; 5,60));
  - ✓ brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutów choroby;
- CLA vs IFN B1a 44:
  - ✓ statystycznie istotne 15 razy większe prawdopodobieństwo poprawy wyniku EDSS (HR=15 95%CI (3,6; 59)),
  - ✓ znamienne statystycznie ok. 1,2 krotnie wyższe ryzyko w odsetku pacjentów wolnych od rzutów choroby (RR=1,23 95%CI (1,02; 1,50)),
  - ✓ istotnie statystycznie niższe o 40% ryzyko wystąpienia rzutu choroby (HR=0,60 95%CI (0,38; 0,95)),
  - ✓ brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności.

#### *Dodatkowe informacje dot. skuteczności*

Ponadto w analizie uwzględniono uzupełnienie do raportu HTA dla leku Mavenclad dotyczące utrzymywania się skuteczności klinicznej CLA powyżej 4 lat obserwacji. 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, Kładrybina 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).

### *Bezpieczeństwo*

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 subpopulacji HDA 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%, 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). W grupie CLA 3,5 mg/kg wystąpiły 2 zgony, jeden w czasie trwania badania, drugi po jego zakończeniu. Przyczynami tych zgonów były odpowiednio: ostry zawał serca u pacjenta z cukrzycą typu II oraz rak trzustki naciekający do wątroby. Zgony w grupie PBO, wystąpiły w czasie trwania badania, były spowodowane: samobójstwem (kobieta z rozpoznaną depresją) oraz udarem krwotocznym (chora z rozpoznany samoistnym nadciśnieniem tętniczym).

W badaniu CLARITY w populacji ITT najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) 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%).

W badaniu CLARITY w przypadku AEs raportowanych u  $\geq 1\%$  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  $\geq 1\%$  pacjentów w grupie PBO (różnica CLA vs PBO na granicy istotności statystycznej): zapalenie migdałków, ból związany z zabiegami, radikulopatia.

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

Wyniki porównania pośredniego w populacji ITT wykazały brak istotnych statystycznie różnic między kładrybiną 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 leczenie 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.

### *Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa*

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang.

European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów, ostrzeżeń i dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania kladrybiny.

Dodatkowo odnaleziono m.in. przegląd systematyczny Pakpoor 2015, oceniający ryzyko zachorowania na nowotwory u pacjentów stosujących CLA.

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.

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

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak badań RCT bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z komparatorami. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie CLA z terapiami alternatywnymi. Wyniki przeprowadzonego porównania należy traktować z ostrożnością, że względu na fakt, że włączone badania były zróżnicowane (różne okresy obserwacji, zróżnicowane charakterystyki pacjentów), zaś wykorzystane dane niepełne. Jedynie w przypadku rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dostępne dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego kladrybiny względem większości komparatorów. W przypadku pozostałych punktów końcowych porównanie pośrednie CLA ze wszystkimi aktywnymi komparatorami nie było możliwe ze względu na brak danych/ niepełne dane w badaniach uwzględnionych w analizie.
- profil bezpieczeństwa uwzględnia wszystkie komparatory, jednak analiza wyników możliwa była tylko dla populacji ITT – szerszej niż populacja wnioskowana;
- 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.

Niepewność wyników analizy klinicznej wynika z następujących ograniczeń:

- 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 szczątkowe, aby można było uznać, że długoterminowe bezpieczeństwo kladrybiny jest dobrze opisane;

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Mavenclad (kladrybina) ze wszystkimi lekami immunomodulującymi (DMD), refundowanymi obecnie w ramach programów lekowych: Przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów (CUA) CLA porównano z fumaranem dimetylu (DMF), octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a (IFNβ-1a) interferonem beta-1b (IFNβ-1b), peginterferonem beta-1a (pegINFB-1a) i teryflunomidem (TER).

Natomiast przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (CMA) CLA porównano z alemtuzumabem (ALEM), natalizumabem (NAT) i fingolimodem (FIN).

W analizach względniejono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizę CUA przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (50 lat), CMA – w 5-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty leków modyfikujących przebieg choroby (DMD), podania lub wydania leków, monitorowania leczenia w ramach programów lekowych, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego, leczenia rzutów choroby oraz inne bezpośrednie medyczne koszty stwardnienia rozsianego (zależne od stopnia niepełnosprawności według EDSS).

### Wyniki analizy kosztów - użyteczności

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przeprowadzonymi metodą CUA, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej, stosowanie kladrybiny w ramach wnioskowanego programu lekowego " w miejsce komparatorów, jest

[Redacted text block]

W analizie wrażliwości dla CUA przetestowano łącznie 23 możliwe scenariusze – większość z nich potwierdziła wnioski z analizy podstawowej, wykazując, iż CLA [Redacted]

[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości dla CUA przeprowadzone w ramach analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej CLA względem poszczególnych komparatorów (analiza jednoramienna), przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, [Redacted]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przeprowadzonymi metodą CMA stosowanie kładrybiny w miejsce ALEM, NAT lub FIN (przy uwzględnieniu RSS) jest [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto, na niepewność powyższych oszacowań wpływają następujące czynniki:

- wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy horyzont czasowy, co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników. Ponadto w analizie CMA przyjęto 5-letni horyzont czasowy co budzi wątpliwości. Biorąc pod uwagę ChPL Mavenclad, czas trwania badań CLARITY i CLARITY-EXT oraz analizę wpływu na budżet wnioskodawcy odpowiedni horyzont czasowy to 4 lata;

- wpływ średniego wieku pacjentów na wysokość wskaźnika ICUR. Zgodnie z danymi NFZ, średni wiek pacjentów z rozpoznaniem G35 wg ICD-10, wynoszący 49,29. W modelu wnioskodawcy wiek pacjentów kreslono na [redacted]. Zmiana tego parametru w modelu wskazuje na wzrost ICUR o ok. [redacted] względem analizy podstawowej wnioskodawcy i [redacted] próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji w porównaniu ze wszystkimi komparatorami;

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

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

W związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (uwzględniając koszty komparatorów na podstawie danych refundacyjnych jest to pegINFβ-1a) wynosi [redacted].

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w leczeniu stwardnienia rozsianego

przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). W związku z brakiem kosztów ponoszonych przez pacjentów przyjęto, że wyniki analizy z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) są tożsame. Oszacowania przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty, analogiczne jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej uwzględniającej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted] w I, [redacted] w II, [redacted] w III oraz [redacted] osób w IV roku refundacji.

W ramach perspektywy NFZ (a także perspektywy wspólnej), uwzględniającej RSS, objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] odpowiednio w I, II, III i IV roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą w poszczególnych latach refundacji odpowiednio o [redacted].

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, której wyniki wskazują, że nie zmienia się wnioskowanie z analizy podstawowej – w przypadku objęcia refundacją kladrybiny [redacted] niezależnie od przyjętego wariantu oszacowań.

Największy [redacted] wydatków z perspektywy NFZ odnotowano w scenariuszu, w którym [redacted] : w wariantcie bez RSS [redacted] wydatków względem scenariusza aktualnego wynosi ok. [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 [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.

### Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- 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;
- wykorzystano średnią ważoną liczebności leczonych pacjentów w danym ośrodku. W przypadku oszacowania średniej arytmetycznej odsetek przejmowanych przez kladrybinę udziałów minimalnie się zwiększa, co przekłada się na [REDAKTOWANE]
- 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.

### Obliczenia własne Agencji

Ponadto oszacowano 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. [REDAKTOWANE]. Przyjęcie takiej ceny powoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o [REDAKTOWANE] kolejno w 1., 2., 3. i 4. roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy jednak podkreślić, że takie założenie oznaczałoby [REDAKTOWANE] cenę Mavencladu, niż we wniosku refundacyjnym.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na ograniczenia analizy klinicznej zasadne byłoby zaproponowanie przez wnioskodawcę mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDAKTOWANE]

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);  $\geq 1$  rzut choroby w ciągu ostatniego roku, oraz  $\geq 1$  zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub  $\geq 9$  zmian w sekwencji T2 w obrazie MRI głowy (ABN 2015).



W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest

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

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem kładrybiny ze środków publicznych stanowić będzie

Oszacowane przez wnioskodawcę niż dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Mavenclad (kladrybina) w 4-letnim horyzoncie czasowym.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia stwardnienia rozsianego, w tym także rekomendacje polskie:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016) – Polska;
- American Academy of Neurology (AAN 2018) – USA;
- European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS EAN 2018) – Europa;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2015) – Wielka Brytania;
- Prescrire 2018 – Francja;
- Multiple Sclerosis Coalition (MSC 2017) – USA;

- Association of British Neurologists (ABN 2015) – Wielka Brytania.

Głównym celem leczenia SM jest zapobieganie postępowaniu niepełnosprawności. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2016 u chorych z RRMS zaleca się leki modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease Modifying Drugs, DMD). Do leków pierwszego wyboru (I linia) należą: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu i teryflunomid. Leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: natalizumab, fingolimod, mitoksantron i alemtuzumab.

DMD dzielone są na dwie grupy biorąc pod uwagę ich skuteczność. Do leków o umiarkowanej skuteczności zaliczają się  $\beta$ -interferony (w tym pegylowany  $\beta$ -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).

Kladrybina wymieniana jest jako jedna z opcji terapeutycznych w wytycznych klinicznych ECTRIMS EAN 2018, NICE 2017, MSC 2017, AAN 2018.

ECTRIMS EAN 2018 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) rekomenduje: 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 miesiącach) zaleca zastosowanie skuteczniejszego leczenia (alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab).

NICE 2017 rekomenduje kladrybinę w tabletkach u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią (RES, ang. Rapidly Evolving Severe) 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, definiowanej jako przynajmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku i aktywne zmiany w obrazowaniu MRI.

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

Natomiast w zaleceniach 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. Z kolei 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje sześciu agencji HTA/instytucji działających w ochronie zdrowia, dotyczące stosowania kladrybiny w analizowanym wskazaniu:

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsame bundesausschuss (IQWiG/GBA 2018), Niemcy;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2018), Irlandia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC 2018), Szkocja;
- Zorginstituut Nederland (ZIN 2018), Holandia;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017), Wielka Brytania;

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC lipiec 2018, marzec 2018, listopad 2017, marzec 2011), Australia.

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 z placebo (NICE 2017, SMC 2018) oraz podobną wartość terapeutyczną w porównaniu 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy 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. Instrumenty podziału ryzyka są stosowane tylko w Wielkiej Brytanii.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.06.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.62.2018.8.PB, PLR.4600.61.2018.9.PB, PLR.4600.60.2018.9.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego produktu Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., kod EAN: 4054839365355; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl., kod EAN: 4054839365348; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., kod EAN: 4054839365331, w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2018 z dnia 24 września 2018 roku w sprawie oceny leku 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)”.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2018 z dnia 24 września 2018 roku w sprawie oceny leku 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)”.
2. 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: 13.09.2018 r.