



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i uważa, że cena leku powinna zostać obniżona do poziomu ceny refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W odniesieniu do programu lekowego w monitorowaniu programu należy uwzględnić częstsze badanie morfologii krwi, np. po 2,3,6,9 i 12 miesiącach po podaniu leku.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Według szacunkowych danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce żyje ok. 45 tys. chorych na SM. Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w ramach istniejącego programu lekowego. Jako komparator dla produktu Mavenclad (kladrybina) wnioskodawca wskazał placebo oraz leki dostępne w ramach programów lekowych: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatiramery, teryflunomid, alemtuzumab, fingolimod, natalizumab.



Dowody naukowe

Wyniki porównań pośrednich w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) w populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) wskazują na statystycznie istotną różnicę na korzyść kladrybiny (CLA) dla porównania z octanem glatiramery (GA), interferonem beta-1a 30 µg (IFN B1a 30), 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. W porównaniu kladrybiny z natalizumabem (NAT), fingolimodem (FIN) i alemtuzumabem (ALE) nie wykazano istotnych statystycznie różnic, co pozwala na wnioskowanie o ich podobnej skuteczności. Wyniki analiz wskazują również na wyższą skuteczność kladrybiny w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg (IFN B1a 44) w zakresie 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP), w porównaniu z fumaranem dimetylu (DMF) w zakresie 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP). Dla pozostałych punktów końcowych wyniki porównań pośrednich nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności, głównie ze względu na niekompletność danych i nieistotność statystyczną wyników, co może być spowodowane niską mocą statystyczną danych włączonych do analizy.

Stosowanie kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego uwzględniają niektóre rekomendacje kliniczne (AAEN 2018, ECTRIMS EAN 2018, NICE 2017 i 2018), choć siła zaleceń zazwyczaj jest słaba. Istnieją także opinie negatywne, wskazujące na brak spełnienia kryterium proporcjonalności pomiędzy skutecznością a bezpieczeństwem (Prescrire 2018).

W zakresie analizy bezpieczeństwa porównanie pośrednie możliwe było tylko dla populacji szerszej niż wnioskowana. Nie wykazano w niej istotnych statystycznie różnic względem komparatorów w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem ani ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs), bez uwzględniania rzutu choroby. Natomiast w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) z uwzględnieniem rzutu choroby, porównanie z IFNB1b, pegIFNB1a i DMF, były niekorzystne dla kladrybiny na poziomie istotnym statystycznie. W analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego dla limfopenii, jednego z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY (21,6%), które w badaniu CLARITY EXTENSION uznane zostało za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania. Dotychczasowe dane nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie wpływu kladrybiny na częstość zachorowania na nowotwory: w badaniu CLARITY częstość nowotworów w grupie przyjmującej kladrybinę była wyższa niż w grupie kontrolnej (nowotwory łagodne: 5 vs 1, nowotwory złośliwe: 3 vs 0), ale nie były to różnice istotne statystycznie. Zwiększonego ryzyka onkologicznego nie potwierdziły również dane z późniejszych publikacji i z rejestru PREMIERE, ale ostateczna ocena

wpływu kladrybiny na ryzyko rozwoju nowotworów wymaga dalszych obserwacji. Zarówno w przypadku oceny skuteczności jak i oceny bezpieczeństwa jednym z podstawowych ograniczeń analizy jest brak danych długoterminowych.

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy ekonomicznej obarczone są dużą niepewnością, ze względu na zastosowane porównania pośrednie oraz obecność wielu zmiennych, których wartość w rzeczywistości może odbiegać od przyjętych założeń, np. odnośnie do średniego wieku pacjentów, albo efektu klinicznego w długim okresie czasu.

Analiza efektywności kosztowej wskazuje, że terapia CLA jest

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyraźny wzrost wydatków płatnika publicznego (również z uwzględnieniem RSS).

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ocenianej technologii nad obecnie refundowanymi komparatorami, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, tzn. urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Mavenclad nie powinna być wyższa od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (pegINFβ-1a).

Odnaleziono łącznie sześć rekomendacji dotyczących finansowania kladrybiny w tabletkach, z których większość była pozytywna. Według informacji przedstawionych we wniosku oraz uzupełnionych późniejszymi informacjami, Mavenclad jest finansowany w kilkunastu krajach UE, w tym w kilku o zbliżonym do Polski PKB per capita, m. in. Słowenii, Słowacji, Bułgarii i Portugalii.

Podkreślić należy, że obecna cena kladrybiny

i pozytywna decyzja o refundacji znacznie obciążałaby budżet płatnika publicznego. Dlatego należy dążyć do znacznego obniżenia ceny leku, zgodnie z wymogami zawartymi w art. 13 ustawy o refundacji lub wyraźnie pogłębić proponowany RSS.

Rada zwraca uwagę na dużą różnicę ceny 1 mg kladrybiny w formie tabletek i wlewu.

Główne argumenty decyzji

Uwzględniając wyniki analiz wskazujących na prawdopodobnie wyższą, w porównaniu do większości komparatorów, skuteczność kladrybiny w zakresie najważniejszych punktów końcowych (zwłaszcza rocznego wskaźnika rzutów w populacji z dużą aktywnością choroby), akceptowalny i porównywalny do komparatorów poziom bezpieczeństwa, możliwość większej personalizacji terapii poprzez zwiększenie opcji terapeutycznych, pozytywne rekomendacje kliniczne i refundacyjne w krajach o zbliżonych do Polski PKB per capita, Rada wydaje pozytywne stanowisko w sprawie objęcia wnioskowanego produktu

leczniczego refundacją w ramach programu lekowego, pod warunkiem uwzględnienia uwag dotyczących programu lekowego, ceny leku i proponowanego RSS.

Dodatkowa uwaga Rady:

Zdaniem Rady, należy rozważyć połączenie istniejących programów leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B. 46) w jeden program odzwierciedlający rekomendacje europejskie. Wybór leku, przy rozpoczynaniu leczenia, albo w razie nieskuteczności terapii, powinien być oparty o aktywność choroby i prognozowane korzyści, wynikające z indywidualnych cech pacjenta.

W przypadku utrzymania dotychczasowych programów leczenia stwardnienia rozsianego należy dążyć do weryfikacji zapisów programu lekowego B.46 w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną, fingolimodem i natalizumabem, szczególnie w odniesieniu do liczby zmian w sekwencji T2 oraz liczby rzutów choroby, aby kryteria włączenia odzwierciedlały aktualne rekomendacje kliniczne.

Zapisy programu lekowego B.46 nie powinny utrudniać dostępu do leczenia natalizumabem lub fingolimodem po nieskutecznym leczeniu kladrybiną.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.17.2018 „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)«”. Data ukończenia: 13 września 2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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.