



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Lemtrada (alemtuzumab)  
w programie lekowym:  
„Leczenie stwardnienia rozsianego po  
niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10  
G35)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.22.2018

Data ukończenia: 20 września 2018

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Therapeutics Ltd).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (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:** (Genzyme Therapeutics Ltd).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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, Rosch 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 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

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>ABN</b>	Association of British Neurologists
<b>ALEM</b>	alemtuzumab
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARR</b>	Roczny wskaźnik rzutów (Annual Relapse Rate)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BID</b>	dawkowanie dwa razy dziennie (ang. two times a day; twice a day)
<b>BSC</b>	Leczenie objawowe
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CLB</b>	Kladrybina
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DMT</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby
<b>ECTRIMS EAN</b>	European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis.
<b>EDSS</b>	Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (Expanded Disability Status Scale)
<b>EOD</b>	dawkowanie co dwa dni (ang.: every other day)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FNG</b>	fingolimod
<b>GA</b>	octan glatirameru
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B (Hepatitis B Virus)
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus)
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IFN B1a</b>	Interferon beta-1a
<b>IFN B1b</b>	Interferon beta-1b
<b>ITP</b>	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna
<b>IVIG</b>	immunoglobuliny
<b>JCV</b>	wirus Johna Cunningha
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MRI</b>	Obrazowanie rezonansem magnetycznym (Magnetic Resonance Imaging)
<b>MP</b>	metylprednizolon
<b>MSC</b>	Multiple Sclerosis Coalition
<b>MSFC</b>	Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozsianym (Multiple Sclerosis Functional Composite)
<b>MTC</b>	Metaanaliza sieciowa (ang.: mixed treatment comparison)
<b>MXN</b>	mitoksantron
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NAT</b>	natalizumab
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NEDA</b>	Brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (No Evident Disease Activity)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NOS</b>	skala oceny badań obserwacyjnych (ang. The Newcastle-Ottawa Scale)
<b>OD</b>	dawkowanie raz dziennie (ang.: once daily)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>RWD</b>	badania opisujące efektywność rzeczywistą (ang.: real-world data)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PEG</b>	Peginterferon beta-1a
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PML</b>	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (Progressive Multifocal Leucoencephalopathy)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (Primary Progressive Multiple Sclerosis)
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RES</b>	Postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis);
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (Relapsing remitting multiple sclerosis)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SM</b>	Stwardnienie rozsiane (z łac. Sclerosis multiplex)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	Rejestr powikłań i działań niepożądanych występujących w trakcie realizacji programu oraz kwalifikacji i monitorowania leczenia świadczeniobiorcy (pacjenta) w programie lekowym
<b>SOT</b>	Postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie (Suboptimally Treated Multiple Sclerosis);
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (Secondary progressive multiple sclerosis).
<b>Technologia</b>	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
<b>TSH</b>	hormon tyreotropowy
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala oceny (ang. Visual Analogue Scale)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	49
4.3.	Komentarz Agencji .....	51
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>52</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4.	Komentarz Agencji .....	64
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>65</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	72
6.4.	Komentarz Agencji .....	72
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>80</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>82</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>85</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>86</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>87</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>91</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.07.2018 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.819.2018.12.PB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Lemtrada (alemtuzumabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, EAN 5909991000156
  - Wnioskowane wskazanie:  
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Genzyme Therapeutics Ltd  
4620 Kingsgate, Cascade Way  
Oxford Business Park South  
Oxford, OX4 2SU  
Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

Genzyme Therapeutics Ltd.  
4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South,  
Oxford, OX4 2SU, Wielka Brytania

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.07.2018 r., znak PLR.4600.819.2018.12.PB (data wpływu do AOTMiT 16.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (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. 2018 poz. 281 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lemtrada (alemtuzumab) 12 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. EAN 5909991000156, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.08.2018 r., znak OT.4331.22.2018.KP.JM.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.08.2018 r. pismem znak OT.4331.22.2018.KP.19 z dnia 28.08.2018.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████, Kraków, luty 2018, Wersja 1.00;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████, Kraków, styczeń 2018, Wersja 1.00;
- Analiza ekonomiczna dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████, Kraków, kwiecień 2018, Wersja 1.00;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████, kwiecień 2018, Wersja 1.00;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████, kwiecień 2018, Wersja 1.00;

### 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 [ChPL Lemtrada]

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg, 1 fiol., EAN 5909991000156
<b>Kod ATC</b>	L04AA34 – selektywne leki immunosupresyjne
<b>Substancja czynna</b>	alemtuzumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem leczniczym Lemtrada powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem neurologa mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Należy zapewnić dostęp do specjalistów i sprzętu potrzebnego do przeprowadzenia w odpowiednim czasie diagnostyki i leczenia najczęstszych działań niepożądanych, zwłaszcza reakcji autoimmunologicznych i zakażeń.</p> <p>Konieczne jest zabezpieczenie środków umożliwiających reagowanie na reakcje nadwrażliwości i (lub) anafilaktyczne.</p> <p>Pacjenci leczeni niniejszym produktem leczniczym muszą otrzymać Kartę ostrzegawczą pacjenta oraz Poradnik dla pacjenta. Ponadto należy ich poinformować o zagrożeniach związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego (patrz również ulotka dla pacjenta).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Lemtrada to 12 mg na dobę podawane w postaci infuzji dożylniej w 2 początkowych kursach leczenia z dodatkowymi dwoma kursami leczenia, w razie potrzeby.</p> <p>Początkowe dwa kursy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwszy kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (całkowita dawka 60 mg),</li> <li>• drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 miesięcy po pierwszym kursie leczenia.</li> </ul> <p>W razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych kursów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trzeci lub czwarty kurs: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (całkowita dawka 36 mg) podawane najwcześniej 12 miesięcy po wcześniejszym kursie leczenia u pacjentów, u których stwierdzono aktywność stwardnienia rozsianego na podstawie objawów klinicznych lub badań obrazowych.</li> </ul> <p>Pominiętych dawek nie należy podawać tego samego dnia, w którym podawana jest dawka planowa.</p> <p><u>Obserwacja pacjentów</u></p> <p>Zaleca się terapię składającą się z 2 początkowych kursów leczenia oraz, w razie potrzeby, do 2 dodatkowych kursów leczenia (patrz powyżej dawkowanie) z zastosowaniem okresu monitorowania bezpieczeństwa pacjenta, trwającego od rozpoczęcia pierwszego kursu leczenia aż do upływu 48 miesięcy od ostatniej infuzji w ramach drugiego kursu leczenia. Jeżeli zostanie zastosowany dodatkowy trzeci oraz czwarty kurs leczenia, okres monitorowania bezpieczeństwa pacjenta powinien być kontynuowany aż do upływu 48 miesięcy od ostatniej infuzji.</p> <p><u>Premedykacja</u></p> <p>Przez wszystkie 3 pierwsze dni każdego kursu leczenia, bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego Lemtrada, należy stosować u pacjentów premedykację kortykosteroidami. W badaniach klinicznych u pacjentów stosowano premedykację z użyciem 1000 mg metyloprednizolonu przez pierwsze 3 dni każdego kursu leczenia produktem leczniczym Lemtrada.</p> <p>Przed podaniem produktu leczniczego Lemtrada można również rozważyć zastosowanie premedykacji z użyciem leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych.</p> <p>U wszystkich pacjentów, od pierwszego dnia każdego kursu leczenia, należy wprowadzić doustną profilaktykę zakażenia wirusem herpes i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Lemtrada. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny.</p>
<b>Droga podania</b>	Przed wykonaniem infuzji konieczne jest rozcieńczenie produktu leczniczego Lemtrada. Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci infuzji dożylniej trwającej około 4 godziny.

<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Alemtuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane metodą rekombinacji DNA i skierowane przeciw glikoproteinie błony komórkowej CD52 o masie 21–28 kD. Alemtuzumab to przeciwciało IgG1 kappa zawierające regiony zmienne oraz stałe ludzkiego przeciwciała, a także regiony determinujące dopasowanie z mysiego (szczurzego) przeciwciała monoklonalnego. Przybliżona masa cząsteczkowa przeciwciała to 150 kD.</p> <p>Alemtuzumab wiąże się z antygenem CD52 obecnym w dużych ilościach na powierzchni limfocytów T (CD3+) oraz B (CD19+), a także, w mniejszych ilościach, na powierzchni komórek NK, monocytów i makrofagów. Ilość antygeny CD52 na powierzchni neutrofilów, komórek plazmatycznych i komórek macierzystych szpiku kostnego jest niewielka lub niewykrywalna. Alemtuzumab działa poprzez cytolizę komórkową zależną od przeciwciała oraz lizę zależną od układu dopełniacza następujące po związaniu z powierzchnią limfocytów T oraz B.</p> <p>Mechanizm działania terapeutycznego produktu leczniczego Lemtrada w przypadku stwardnienia rozsianego nie został w pełni wyjaśniony. Jednakże badania wskazują na oddziaływanie o charakterze immunomodulacyjnym w drodze zmniejszenia liczebności i odtworzenia populacji limfocytów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmianę po leczeniu liczebności, odsetka i właściwości niektórych podgrup limfocytów,</li> <li>- zwiększenie udziału podgrupy regulatorowych limfocytów T,</li> <li>- zwiększenie udziału podgrupy limfocytów T oraz B pamięci,</li> <li>- przejściowy wpływ na składniki odporności wrodzonej (tj. neutrofile, makrofagi, komórki NK).</li> </ul> <p>Zmniejszenie liczby limfocytów T oraz B w krwioobiegu wywoływane przez produkt leczniczy Lemtrada i następujące po tym odtworzenie populacji może zmniejszać ryzyko nawrotu choroby, co ostatecznie opóźnia jej progresję.</p>
--	---

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Lemtrada]

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 września 2013 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Lemtrada jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Lemtrada (wymagania określone są w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków).

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lemtrada we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie****Tabela 4. Wnioskowane wskazanie**

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[Redacted text]
<b>Przeciwwskazania do stosowania alemtuzumabu</b>	[Redacted text] 7.
<b>Kryteria wyłączenia</b>	[Redacted text] 11.
<b>Określenie czasu leczenia alemtuzumabem w programie</b>	[Redacted text]

<p><b>Badania przy kwalifikacji</b></p>	<p>[Redacted text]</p> <p>8.</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia alemtuzumabem</b></p>	<p>[Redacted text]</p> <p>4)</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)” preparatu Lemtrada, do stosowania u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii.

Analizy HTA dostarczone przez wnioskodawcę obejmują populację szerszą niż wnioskowana. W AKL i AE uwzględniono dane pochodzące z przeprowadzonego porównania pośredniego MTC. W jego ramach uwzględniono dane pochodzące z 35 badań RCT w których brał udział ogół pacjentów z SM: leczenie I i II linii, chorzy natywni i po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Ze względu na brak wystarczającej ilości danych wnioskodawca odstąpił od analizy subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii. W ramach oszacowań AWB wnioskodawcy również włączono populację szerszą niż wnioskowana: uwzględniono pacjentów którzy zastosują ALEM po nieskuteczności leczenia NAT i FNG. Zapisy wnioskowanego programu lekowego (PL) nie przewidują takiej możliwości. Populacja wnioskowana jest węższa niż wskazanie zarejestrowane produktu Lemtrada.

Produkt leczniczy Lemtrada ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i większość świadczeń realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej - 1160,0, Alemtuzumab. Wnioskowany lek jest już finansowany ze środków publicznych w PL „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” B.29 we wskazaniu: postać szybko rozwijająca się RRMS.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali:

- „Z racji relatywnie krótkiej obecności leku w Polsce (w porównaniu z fingolimodem i natalizumabem) być może będzie on stosowany rzadziej, aniżeli byłoby to wskazane klinicznie u poszczególnych pacjentów. Z drugiej strony, prawdopodobny efekt „nowości” będzie się zacierał wraz z kolejnymi latami refundacji, pozwalając na realną ocenę (real life data), dla jakich grup pacjentów zastosowanie ocenianej technologii przynosi najlepsze efekty. Potencjalne problemy związane z zastosowaniem ww. technologii to jej efekty uboczne, m.in. zagrożenie reakcjami związanymi z infuzją, immunologiczna plamica małopłytkowa (1% pacjentów w badaniu klinicznym), nefropatie, choroby tarczycy, cytopenie, infekcje, zastosowanie przy chorobie nowotworowej” – M. Fac-Skhirtladze;

- „Zastosowanie Lemtrady wymaga comiesięcznego, wieloletniego monitorowania wybranych parametrów krwi i moczu. Będzie to uciążliwe dla pacjentów.” – H. Bartosik-Psujek;
- „Ryzyko powikłań autoimmunologicznych po zastosowaniu alemtuzumabu i konieczność długotrwałego i intensywnego monitorowania pacjentów – comiesięczne wizyty kontrolne z koniecznością wykonania badań dodatkowych.” – A. Kułakowska;
- „Nie widzę problemów” – D. Ryglewicz.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali następujące rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji:

- „Należałoby zwiększyć dostępność do produktów leczniczych o różnym mechanizmie działania” – D. Ryglewicz;
- „1. Należy zmienić kryterium nieskuteczności leczenia lekami I linii na takie jak poniżej:
  - liczba i ciężkość rzutów:
    - co najmniej 1 rzut w poprzednim roku podczas leczenia, wymagający terapii sterydami (w czasie rzutu wzrost EDSS i min 1 pkt);
  - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
    - co najmniej 1 zmiana T1 Gd(+);
    - 2 lub więcej nowe zmiany w sekwencji T2;

2. Aktualnie jest pilna potrzeba aby połączyć dwa programy leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B.46) w jeden program o spójnych kryteriach zgodnie z ChPL każdego leku. Wówczas wybór lek przy rozpoczynaniu leczenia i w razie nieskuteczności oparty będzie o aktywność choroby i wskazania ChPL;

3. 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.” - H. Bartosik-Psujek;

- „Eksperti zajmujący się stwardnieniem rozsianym są generalnie zgodni co do tego, iż leczenie w postaci rzutowo-remisyjnej (szczególnie aktywnych postaci charakteryzującej się dużą ilością zmian, aktywnością rzutową, postępującą niesprawnością i ciężkimi rzutami) winno być włączane jak najwcześniej. Consensus statement „Time matters in MS” zwraca uwagę, jakie czynniki systemu ochrony zdrowia wpływają na efektywne leczenie pacjentów.

To przede wszystkim priorytetowa, szybka diagnostyka, szybko włączone leczenie, dobre monitorowanie leczenia i jego zmiana, kiedy tylko odpowiedź na leczenie jest suboptymalna.

Szeroki dostęp do refundowanych terapii (w znaczeniu jak najszerszej gamy skutecznych i bezpiecznych technologii) jest kluczowe w postępowaniu w SM i daje szerokie pole specjalistom neurologii do optymalizacji/indywidualizacji terapii.

Codzienna praktyka pracy z pacjentami w Centrum Informacyjnym Sm pokazuje, iż już na etapie diagnozy dochodzi do opóźnień, pacjenci nie zawsze otrzymują pełną wiedzę o możliwościach terapeutycznych.

Wprowadzenie zapisu analogicznego do zastosowanego w części krajów europejskich (m.in. w Czechach), mówiącego, iż pacjent powinien zostać włączony do leczenia niezwłocznie, czyli nie później niż miesiąc od diagnozy (oczywiście przy spełnieniu kryteriów diagnostycznych i kryteriów programu lekowego) pozwoliłoby na poprawienie realnego dostępu do wczesnego, a co za tym idzie, skutecznego leczenia chorych.

Choć dostęp do leczenia Sm w ostatnich latach w Polsce diametralnie się poprawił (zniesienie ograniczenia czasu terapii, nowe leki w refundacji, coraz większa liczba ośrodków leczących przede wszystkim w ramach I linii leczenia), pacjent w dalszym ciągu nie ma gwarancji szybkiego włączenia leczenia i bywa odsyłany bądź każe mu się czekać, ryzykując powstanie kolejnych zmian, zaostrzenie choroby, postęp niesprawności, aktywność rzutową z koniecznością hospitalizacji.

Wprowadzenie rejestru chorych na SM (jako uzupełnienie systemu monitorowania SMPT) może być również ważnym elementem działania systemu, facylitującym ocenę skuteczności/bezpieczeństwa leków, również w dłuższej perspektywie czasowej (rejestr taki obejmowałby nie tylko pacjentów w programach lekowych, ale również tych, którzy zostali z nich wycofani ze względu na postęp choroby). Rejestr mógłby stanowić element strategii i instrument podziału ryzyka między płatnikiem (systemem) a

podmiotami odpowiedzialnymi, stanowić materiał badawczy (real life data) uzupełniony o dane uwzględniające jakość życia i inne parametry nie uwzględnione przez raportowanie do NFZ (patients reported outcomes).

Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego od lat rekomenduje stworzenie takiego krajowego rejestru, opartego o doświadczenia i praktyki dr Waldemara Broli (propozycja złożona do Ministerstwa Zdrowia w latach minionych, dotychczas bez akceptacji)" - M. Fac-Skhirtladze;

- „Sytuację chorych mogłoby poprawić złagodzenie kryteriów nieskuteczności leczenia lekiem I linii zgodnie z sugestiami zgłaszanymi przez ekspertów-neurologów. Sytuację chorych mogła by też poprawić refundacja większej liczby preparatów II linii w ramach programu lekowego, np. alemtuzumabu, ocrelizumabu, kladrybiny.” - A. Kułakowska.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, dlatego też niesprawność powodowana nią stanowi duży problem społeczny.

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe.

W przypadku rozpoznanego SM, wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postaci choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części *Klasyfikacja*). Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

### Klasyfikacja

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

- 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  $\geq 24$  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% 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.

## Epidemiologia

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób na rok. Stwardnienie rozsiane dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. przypadków występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ze względu na różnice w metodach diagnostycznych oraz konieczność stosowania w dużych populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, można uznać, że całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładna.

Według publikacji Kułakowska 2010 u co najmniej 13,2% pacjentów z SM wystąpiły 2 lub więcej rzuty choroby. Warunki konieczne związane z występowaniem zmian w rezonansie są z dużym prawdopodobieństwem spełnione przez większość pacjentów z SM (zgodnie z kryteriami McDonald'a).

## 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 przeciągu 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) <b>EDSS</b>	<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 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) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <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>



Nazwa skali	Opis skali
	<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 ki ka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwojma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w ki ku 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>) <b>MSFC</b></p>	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW),</li> <li>b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg)</li> <li>c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).</li> </ul>

## Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Rzut SM definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające  $\geq 24$  h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  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 umiętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków 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 2017.

## 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.

### Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS, w tym RES (postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS, ang. Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis) i SOT (Postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie ang. Suboptimally Treated Multiple Sclerosis), objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

Źródło: Analizy weryfikacyjne Agencji OT.4351.10.2016 i OT.4331.17.2018.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji dorosłych pacjentów leczonych w II linii w ramach programu lekowego B.46, według pisma NFZ z dnia 22.08.2018 r. Dane aktualne na dzień 21.08.2018 r.

**Tabela 6. Liczba dorosłych pacjentów (niepowtarzających się) leczonych w II linii w ramach programu lekowego B.46, którzy otrzymali refundację w latach 2013-2017 wg danych NFZ**

Niepowtarzający się pacjenci	2013	2014	2015	2016	2017	2018*	Razem
natalizumab	80	74	76	72	39	17	351
fingolimod	180	134	172	135	103	55	773
łącznie	260	208	247	206	142	72	1117

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji dorosłych pacjentów z RRMS, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem.

**Tabela 7. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant krajowa w dziedzinie neurologii	„Liczba chorych leczonych lekami II-rzutu: 2016 rok – 944, 2017 rok - 1061”	„ok. 4,2/100 000, w tym 10% agresywna postać, 5% po nieskutecznym leczeniu lekami 1-szej linii”	-
prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN	„1200”	„120-150”	„(15-20%) 200-250 pacjentów,„
Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	„Ok. 1100”	„Ok. 100-120”	„15-20%”

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTSR	„Na podstawie danych NFZ – II linia leczenia SM, program lekowy – Około 1200 osób (może to nie wyczerpywać pełnej liczby pacjentów z danym wskazaniem)”	„nie są mi znane takie dane”	„W związku z uzupełnieniem programu o lek Lemtrada, w programie obecne będą 3 leki. Ze względu na specyfikę ich działania zakładam, że opiniowana technologia nie obejmie więcej niż 30% zakwalifikowanych do programu; Szacuję około 300 osób”

### 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/>
- 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 SM. Dodatkowo przeszukano stronę Prescrire International: <http://www.prescrire.org/>.

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
<p><b>PTN 2016 (Polska)</b> Konflikt interesów: bd.</p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca leczenia stwardnienia rozsianego.</u></p> <p>Leki modyf kujące przebieg SM dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii), do których zalicza się IFNb, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, oraz leki drugiego wyboru (II linii): natalizumab, fingolimod, mitoksantron. <b>Alemtuzumab</b> jest kwalifikowany jako lek I linii przez Europejską Agencję Leków oraz jako lek III linii przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków.</p> <p>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.</p> <p>Jako leki II linii zaleca się fingolimod, natalizumab, <b>alemtuzumab</b> oraz mitoksantron.</p> <p>Ponadto fingolimod zaleca się jako lek pierwszego wyboru u chorych z agresywną postacią SM.</p> <p>W przypadku podwyższonego ryzyka rozwoju PML zaleca się badanie MRI co 3–6 miesięcy. Należy również rozważyć zamianę leku na inny lek II linii.</p> <p>W praktyce klinicznej jako lek II linii jest też stosowany <b>alemtuzumab</b>.</p> <p>W leczeniu chorych z rzutowo-remisywną postacią SM można stosować mitoksantron, podawany i.v. w dawce.</p> <p>Dotychczas brakuje dowodów jednoznacznie wskazujących na możliwość zapobiegania konwersji postaci rzutowo-remisywnej SM do wtórnie postępującej, choć nieliczne badania wskazują na jej opóźnienie.</p> <p><b>Siła zaleceń:</b> nieokreślona</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>AAN 2018 (USA)</b>  <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 DMT u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym.</u></p> <p>Lekarz prowadzący powinien monitorować wyniki MRI pacjenta w celu wykrycia pojawienia się nowych zmian. Informacje te powinny być wykorzystane przy podejmowaniu decyzji o dalszym leczeniu pacjentów przyjmujących DMT [siła zaleceń: B]. Lekarz powinien być świadomy, iż nowy rzut choroby lub nowe ognisko choroby wykryte za pomocą MRI mogą się pojawić już po rozpoczęciu terapii DMT, lecz zanim leczenie DMT zacznie działać [siła zaleceń: B]. Lekarz prowadzący powinien rozważyć zmianę leku z grupy DMT na inny u pacjentów którzy przestrzegają zaleceń lekarza (compliance) i biorą aktualny lek wystarczająco długo, aby pojawił się jego efekt terapeutyczny. U pacjenta w ciągu roku terapii DMT powinien wystąpić 1 lub więcej rzutów choroby, 2 lub więcej nowych ognisk choroby w badaniu MRI lub nastąpi wzrost poziomu niepełnosprawności [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący przy podejmowaniu decyzji o zmianie leku DMT na inny z tej grupy powinien ocenić: stopień aktywności choroby, compliance, profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane), mechanizm działania leków [siła zaleceń: B].</p>
<p><b>AAN 2018 (USA)</b>  <i>Konflikt interesów: (AAN ogranicza udział autorów z istotnym konfliktem interesów; szczegóły znajdują się na stronie internetowej: ann.com)</i></p>	<p>Lekarz prowadzący powinien rozważyć zastosowanie leku podawanego nie za pomocą wstrzyknięć lub podawanego rzadko za pomocą wstrzyknięć u pacjentów, którzy zgłaszają uciążliwość wstrzyknięć [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien przedyskutować zmianę leku DMT na inny z tej grupy z pacjentem, u którego występują zdarzenia niepożądane wpływające na compliance [siła zaleceń: B]. Lekarz prowadzący powinien monitorować zmiany wyników badań laboratoryjnych u pacjentów stosujących leki z grupy DMT [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych powinien rozważyć zmianę leku, zmniejszenia dawki lub zmniejszenie częstotliwości podawania dotychczas stosowanego leku [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML ang. progressive multifocal leukoencephalopathy), jeżeli zamierza zastosować: natalizumab, fingolimod, rytuksymab, okrelizumab lub fumaran dimetylu. [siła zaleceń: B]. Lekarz prowadzący powinien rozważyć zmianę leku na DMT o niższym ryzyku PML u pacjentów leczonych natalizumabem, u których potwierdzono występowanie przeciwciał anti-JCV, zwłaszcza z indeksem powyżej 0,9 [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia zmian nowotworowych i zakażeń przy stosowaniu nowych leków z grupy DMT, dla których nie ma długookresowych danych dotyczących bezpieczeństwa [siła zaleceń: B]. Jeżeli u pacjenta z stwardnieniem rozsianym leczonego DMT rozwinię się choroba nowotworowa, należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy, zwłaszcza u chorych dotychczas leczonych za pomocą: azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, fingolimodu, teriflunomidu <b>alemtuzumabu</b> lub fumaranu dimetylu. [siła zaleceń: B]. Pacjenci z stwardnieniem rozsianym, u których wystąpiły poważne infekcje powiązane z stosowanym lekiem z grupy DMT, powinni zmienić leczenie na inny DMT. [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien sprawdzić występowanie przeciwciał anti-natalizumab u pacjentów u których wystąpiła reakcja po pierwszym podaniu leku lub u pacjentów u których wystąpił rzut choroby w trakcie leczenia natalizumabem [siła zaleceń: B]. U pacjentów z przeciwciałami anti-natalizumab należy zmienić lek na inny z grupy DMT [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien radzić kobietom zaprzestanie leczenia DMT zanim podejmą decyzję o zajściu w ciążę, chyba że ryzyko związane z aktywnością choroby w trakcie ciąży jest większe niż ryzyko związane z przyjmowaniem danego leku z grupy DMT w trakcie ciąży. [siła zaleceń: B]. Lekarz powinien przerwać leczenie DMT u pacjentki w ciąży, jeżeli niechcący nastąpiło podanie leku, chyba że ryzyko związane z aktywnością choroby w trakcie ciąży jest większe niż ryzyko związane z danego leku z grupy DMT w trakcie ciąży. [siła zaleceń: B]. Lekarz prowadzący nie powinien rozpoczynać terapii DMT u kobiety w ciąży, chyba że ryzyko związane z aktywnością choroby w trakcie ciąży jest większe niż ryzyko związane z przyjmowaniem danego leku z grupy DMT w trakcie ciąży. [siła zaleceń: B]</p> <p><b>Siła zaleceń:</b>  <b>A</b> - najsilniejszy poziom zaleceń, bazujący na dowodach o wysokiej jakości, wymagający dużej korzyści i niskiego ryzyka  <b>B</b> – zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść -ryzyko  <b>C</b> – najniższy dopuszczalny poziom zaleceń AAN, przydatny w zakresie praktyki klinicznej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ECTRIMS EAN 2018</b> <b>(Europa)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 112 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca leczenia farmakologicznego chorych ze stwardnieniem rozsianym.</u></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 <b>alemtuzumab</b>, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: silna rekomendacja].</p> <p>W trakcie dobierania leku do zastosowania u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii należy wziąć pod uwagę: charakterystykę pacjenta i schorzenia współwystępujące, profil bezpieczeństwa leków oraz poziom aktywności/zaawansowania choroby. [konsensus ekspertów]</p> <p>W przypadku zaprzestania terapii wysokoefektywnym lekiem z powodu braku efektów leczenia lub bezpieczeństwa terapii, należy rozważyć zastosowanie innego wysokoefektywnego leku. W trakcie wyboru terapii należy uwzględnić: aktywność choroby, okres półtrwania i aktywność biologiczną poprzedniej terapii, możliwość nawrotu choroby. [konsensus ekspertów]</p> <p>Leczenie DMT powinno być kontynuowane u pacjentów ze stabilną chorobą (klinicznie i w badaniu MRI) i u których nie występują problemy z tolerancją i bezpieczeństwem terapii. [słaba]</p> <p><b>Siła zaleceń:</b></p> <p>Poziom dowodów naukowych opisano zgodnie ze standardami GRADE. Siłę rekomendacji określono na: silną (strong), słabą (weak) oraz <i>konsensus ekspertów (consensus statement)</i>.</p>
<p><b>MSC 2017</b> <b>(USA)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 1-2 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca stosowania DMT w stwardnieniu rozsianym.</u></p> <p>Do DMT ze wskazaniem rzutowa postać MS należą: daklizumab, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, fingolimod, teryflunomid, natalizumab, okrelizumab, <b>alemtuzumab</b>, mitoksantron, przy czym alemtuzumab wskazywany jest jako terapia dla chorych z brakiem odpowiedzi na dwie lub więcej terapie MS.</p>
<p><b>ABN 2015</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: (szczegóły związane z listą sponsorów ABN zawarto na str. 227 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca zalecanego przepisywania DMT 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: <math>\beta</math>-interferony (w tym pegylowany <math>\beta</math>-interferon), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Do kategorii drugiej – leków o wysokiej skuteczności zaliczono: <b>alemtuzumab</b> i natalizumab.</p> <p>U chorych z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia (<math>\geq 1</math> rzut choroby w ciągu ostatniego roku, oraz <math>\geq 1</math> zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub <math>\geq 9</math> zmian w sekwencji T2 w obrazie MRI głowy) interferonem <math>\beta</math> lub octanem glatirameru zaleca się jeden z leków z kategorii drugiej - <b>alemtuzumab</b> lub natalizumab (porównanie pośrednie wskazuje, że charakteryzują się one podobną skutecznością).</p> <p>Zaleca się rozważyć zaprzestanie leczenia DMT w sytuacjach: występowania znaczących działań niepożądanych; rozwoju nierzutowej, wtórnie postępującej postaci MS (SPMS).</p> <p><b>Siła zaleceń:</b> nieokreślona</p>

**DMT** - leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Disease Modifying Drugs*); **GA** - Octan glatirameru (z ang. *Glatiramer Acetate*); IFN $\beta$ 1a - interferon beta-1a; IFN $\beta$ 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*).

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2016 u chorych z RRMS zaleca się leki modyfikujące przebieg choroby. Do leków pierwszego wyboru (I linia) należą: IFN $\beta$ , GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, natomiast leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: natalizumab, fingolimod, mitoksantron, **alemtuzumab**.

DMT 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. Natomiast do leków o wysokiej skuteczności: **alemtuzumab** i natalizumab (ABN 2015).

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

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Poniższe opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant krajowa w dziedzinie neurologii	fingolimod – 60% natalizumab – 40%	fingolimod	natalizumab
prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN	fingolimod – 65% natalizumab – 35%	„nie znam ceny leku”	„brak randomizowanych badań porównawczych”
Prof. dr hab. n. med. Alina Kufakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	fingolimod – ok. 65-70% natalizumab – ok. 30-35%	„Opakowanie natalizumabu jest tańsze o kilkaset zł niż opakowanie fingolimodu”	„Brak randomizowanych badań porównujących skuteczność obu leków”
Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTSR	fingolimod – 60% natalizumab – 40%	„Alemtuzumab QUALY”	„Alemtuzumab najskuteczniejszy w tłumieniu aktywności rzutowej, hamowaniu postępu niepełnosprawności”

### 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. Zdrów. poz. 2018.51), obecnie w analizowanym wskazaniu finansowany jest ze środków publicznych w Polsce program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” B.46 i uwzględnia on następujące substancje czynne: natalizumab oraz fingolimod. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” B.46</b>								
natalizumab	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	6367,68	6686,06	6686,06	bezpłatny	0
fingolimod	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	5909990856480	6789,42	7128,89	7128,89	bezpłatny	0

Należy zwrócić uwagę, iż w przedstawionych poniżej danych dotyczących wydatków NFZ związanych z realizacją PL B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” znajdują się również koszty leczenia pacjentów z szybko postępującą postacią RRMS, którzy nie są częścią populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

**Tabela 11. Kwota refundacji przeznaczona na leki stosowane w ramach PL B.46 w latach 2015-2018**

Substancja czynna	Kwota refundacji [PLN]			
	2015	2016	2017	2018*
fingolimod	5 480 835,93	16 342 563,46	22 927 352,77	13 834 821,68

natalizumab	1 702 230,21	5 478 411,76	8 340 429,14	5 077 902,12
-------------	--------------	--------------	--------------	--------------

\* dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń-czerwiec.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p> fingolimod natalizumab</p>	<p>„Fingolimod jest lekiem zarejestrowanym w terapii RRMS oraz finansowanym ze środków publicznych w ramach PrL B.46 w populacji docelowej. Stosowany jest u dorosłych pacjentów bez względu na obecność przeciwciał anti-JCV oraz bez ograniczenia długości terapii. Zgodnie z danymi publikowanymi przez NFZ fingolimod jest niemal 2-krotnie częściej stosowany niż natalizumab, dla którego dane o wielkości zużycia obejmowały nie tylko pacjentów z populacji docelowej, ale również pacjentów z RES (JCV(-)). Dla fingolimodu dostępne są także dowody naukowe opisujące skuteczność wspomnianego leku w populacji pacjentów uprzednio leczonych.”</p> <p>„Natalizumab również jest terapią zarejestrowaną w terapii RRMS oraz opcją terapeutyczną finansowaną ze środków publicznych w ramach PrL B.46 w populacji docelowej. Jest to opcja terapeutyczna o potencjalnie najwyższej sile działania w MS, tym niemniej terapia natalizumabem obarczona jest ograniczeniami wynikającymi z ryzyka wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych, głównie PML. W wyniku czego lek ten w Polsce finansowany jest w zawężonej populacji pacjentów, tj. w grupie chorych bez obecnych przeciwciał anti-JCV (...). Zebrane dane nt. rozpowszechnienia poszczególnych opcji terapeutycznych wykazały, że natalizumab należy do opcji stosowanych aktualnie w polskiej praktyce klinicznej, choć z uwagi na ograniczenia w zakresie refundacji częstość jego stosowania jest niemal 2-krotnie mniejsza niż fingolimodu. Dodatkowo wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na ograniczone dowody naukowe opisujące skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu w zarejestrowanym schemacie dawkowania w populacji uprzednio leczonej - dostępna jest tylko jedna praca, w której uczestniczyła przeważająca większość pacjentów uprzednio leczonych, przy czym badanie to zostało przeprowadzone w populacji o rasie azjatyckiej.”</p>	<p>Jako komparatory w analizach wnioskodawcy wskazano fingolimod i natalizumab. Wymienione technologie stanowią aktualną praktykę medyczną w analizowanym wskazaniu. Analitycy Agencji uznają, że niniejszy wybór jest zgodny z wymaganiami minimalnymi oraz wytycznymi Agencji dotyczącymi HTA.</p>

Warto zwrócić uwagę, że od 1 lipca 2018 r. poszerzono kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w programie B46, poprzez usunięcie zapisu dotyczącego braku stwierdzonej obecności przeciwciał anti-JCV. Zniesiono także ograniczenie dotyczące maksymalnego czasu leczenia tą substancją czynną.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu (ALEM, Lemtrada) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”.

Wnioskodawca na potrzeby przeglądu systematycznego wykonał 2 oddzielne wyszukiwania: „Pierwsza strategia została ukierunkowana na odnalezienie badań randomizowanych, umożliwiających porównanie alemtuzumabu ze wskazanymi opcjami terapeutycznymi – fingolimodem i natalizumabem. Z kolei druga strategia została ukierunkowana na odnalezienie opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań opisujących efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji w porównaniu do wskazanych komparatorów.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczącego odnalezienia badań randomizowanych, umożliwiających porównanie ALEM z FNG i NAT. Kryteria włączenia do przeglądu dotyczącego przeglądów systematycznych oraz badań opisujących efektywność rzeczywistą (RWD, ang.: *real-world data*) ALEM w porównaniu do komparatorów znajdują się w rozdz. 3.2. Tabela 3. AKL wnioskodawcy. W obu przeglądach uwzględniono identyczne kryteria włączenia dla populacji i interwencji.

**Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Populację docelową zgodną z brzmieniem proponowanego PL stanowią pacjenci spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 18 roku życia;</li> <li>• rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010);</li> <li>• pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub peg-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba i ciężkość rzutów:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>o 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</li> <li>o 1 ciężki rzut po 6 mies. leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</li> </ul> </li> <li>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 mies., gdy stwierdza się jedno z poniższych:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>o więcej niż 1 nowa zmiana Gd (+),</li> <li>o więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul> <p>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej podaną definicją), a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej lub w populacji ogólnej RRMS (bez względu na ciężkość choroby i historię wcześniejszego leczenia).</p>	<p>W związku z nieodnalezieniem badań dotyczących wnioskowanej populacji, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania obejmujące populację znacznie szerszą niż wnioskowana (m.in. pacjenci leczeni w I linii).</p>



Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	<p>Alemtuzumab (Lemtrada) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL obejmującym 2 początkowe kursy leczenia w postaci infuzji dożylniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwszy kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 60 mg),</li> <li>• drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 mies. po zakończeniu pierwszego kursu.</li> </ul> <p>W razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych kursów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trzeci lub czwarty kurs: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane najwcześniej 12 mies. po wcześniejszym kursie leczenia u pacjentów, u których stwierdzono aktywność choroby na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych.</li> </ul>	brak uwag
Komparatory	<p>Komparatory główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fingolimod (Gilenya) w dawce 0,5 mg na dobę stosowany doustnie;</li> <li>• natalizumab (Tysabri) w dawce 300 mg w podaniu dożylnym raz na 4 tyg.</li> </ul> <p>Komparatory dodatkowe (porównanie pośrednie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• teryflunomid (Aubagio) w dawce 14 mg na dobę stosowany doustnie,</li> <li>• fumaran dimetylu (Tecfidera) w dawce 240 mg dwa razy na dobę stosowany doustnie,</li> <li>• octan glatirameru (Copaxone) w dawce 20 mg/ml w podaniu podskórnym raz dziennie oraz 40 mg/ml w podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu</li> <li>• interferon <math>\beta</math>-1a (Rebif) w dawce 44 <math>\mu</math>g w podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu,</li> <li>• interferon <math>\beta</math>-1a (Avonex) w dawce 30 <math>\mu</math>g w podaniu domięśniowym raz w tygodniu,</li> <li>• interferon <math>\beta</math>-1b (Betaferon, Extavia) w dawce 250 <math>\mu</math>g w podaniu podskórnym co drugi dzień,</li> <li>• pegylowany interferon <math>\beta</math>-1a (Plegridy) w dawce 125 <math>\mu</math>g w podaniu podskórnym co 2 tyg., oraz</li> <li>• placebo</li> </ul>	brak uwag
Punkty końcowe	<p>Porównanie bezpośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty choroby [roczna częstość rzutów (ARR, ang. <i>annualized relapse rate</i>), pacjenci z rzutem, pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów, pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji, pacjenci wolni od rzutów];</li> <li>• niepełnosprawność (utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDP-3 i CDP-6, utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDI-3 i CDI-6, zmiana stopnia niepełnosprawności w skalach EDSS i MSFC);</li> <li>• zmian w obrazowaniu MRI (pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2, pacjenci ze zmianami Gd+, zmiana objętości ognisk T2, zmiana objętości frakcji miąższu mózgu);</li> <li>• aktywność choroby [pacjenci wolni od aktywności klinicznej choroby, pacjenci wolni od aktywności ocenianej w MRI, brak dowodów na aktywność choroby (NEDA, ang. no evidence of disease activity)];</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczególne zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa</li> </ul>	<p>Oceniane w AKL punkty końcowe są zgodne z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie z wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Wnioskodawca uwzględnił takie same kryteria włączenia dotyczące ocenianych PK dla porównania pośredniego (MTC) i bezpośredniego.</p> <p>Na podstawie analizy danych z odnalezionych publikacji okazało się, że nie będzie możliwe wykonanie porównania pośredniego dla PK: NEDA, rzuty z powikłaniami i rzuty z towarzyszącą zmianą EDSS.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia;</li> <li>• fazy przedłużone badań RCT dla ALEM</li> <li>• badania, w których okres interwencji <math>\geq</math> 24 tyg.</li> <li>• badania przeprowadzone u ludzi;</li> </ul>	brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku polskim lub angielskim;</li> <li>• badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej</li> </ul>	brak uwag
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja mieszana (zdefiniowana jako RRMS&lt;80%) obejmująca różne postacie MS oraz brak danych dla podgrupy;</li> <li>• dawkowanie leków niezgodne z ChPL;</li> <li>• badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego (abstraktu i/lub posteru).</li> </ul>	brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 12 grudnia 2017 r., ostatnią aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 13 lutego 2018 r. Dodatkowo przeszukano również:

- rejestry badań: clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu
- strony internetowe towarzystw naukowych: ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), CMSC (Consortium of Multiple Sclerosis Centers), EAN (European Academy of Neurology), AAN (American Academy of Neurology), ACTRIMS (American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), ANA (American Neurological Association), ENS (European Neurological Society), EFNS (European Federation of Neurological Societies);
- strony internetowe producentów leków: Biogen, Sanofi, Merck, Bayer, Novartis, Teva Pharmaceuticals, AlvoGen, Roche, Active Biotech;
- strony internetowe agencji rządowych: URPL, EMA, FDA, MHRA.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach: Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji (RRMS). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.07.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy innych niż uwzględnione w ostatecznej wersji AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego badań RCT włączono:

- 3 badania dotyczące ALEM (CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS IIE);
- 5 badań dotyczących FNG (FREEDOMS, FREEDOMS II, Japanese Phase II Study, TRANSFORMS, GOLDEN);
- 2 badania dotyczące NAT (AFFRIM, Saida 2017);
- 25 badań dla pozostałych komparatorów, wykorzystanych do przeprowadzenia MTC;
  - 4 badania dla teryflunomidu (Teri in MS, TOWER, TEMSO, TENERE);
  - 2 badania dla fumaranu dimetylu (DEFINE, CONFIRM);
  - 9 badań dla octanu glatirameru (Bornstein 1987, Copolymer 1 MS Study Group, European/Canadian GA Study, GATE, GALA, REGARD, CombiRX, BEYOND, Calabrese 2012);
  - 10 badań dla interferonu  $\beta$  (BRAVO, MSCRG, Ocrelizumab Phase II, EVIDENCE, INCOMIN, Sępień 2013, PRISMS, Etemadifar 2006, IFN $\beta$  MS Study, ADVANCE).

W ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych oraz badań RWD dla ALEM odnaleziono 1 wieloośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (Kalincik 2017) oraz 12 opracowań wtórnych (██████████, Tramacere 2015, Zintzaras 2012, Fogarty 2016, Wingerchuck 2014, Merkel 2017, Torkildsen 2016, Mendes 2016, Siddiqui 2017, Weideman 2017, Hamidi 2018, Tran 2013).

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego dla badań RCT wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
alemtuzumab			
<p><b>CAMMS223</b> Coles 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Genzyme and Bayer Schering Pharma</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy, prowadzone w grupach równoległych. Zastosowano pojedyncze zaślepienie – personel oceniający efekty leczenia <u>Typ hipotezy:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> 3 lata <u>Czas trwania:</u> grudzień 2002 – wrzesień 2006 r. <u>Interwencja:</u> ALEM w dawce 12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni w pierwszym mies. i przez 3 kolejne dni w 12 i 24 mies. IFNβ1a (Rebif) sc w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu (TIW, ang.: <i>three times a week</i>) przez 36 mies. <u>leczenie dodatkowe:</u> Wszyscy pacjenci otrzymywali metyloprednizolon (MP) iv w dawce 1 g przez pierwsze 3 dni badania, a następnie w 12 i 24 mies. Niektórzy pacjenci otrzymywali jednocześnie leki antyhistaminowe lub leki przeciwgorączkowe, w zależności od decyzji badacza</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-50 lat;</li> <li>• RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>• wystąpienie pierwszych objawów MS w okresie nie dłuższym niż 3 lata przed skringiem;</li> <li>• wynik EDSS 0-3,0 pkt;</li> <li>• ≥2 klinicznie istotne rzuty MS w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• ≥1 zmiana GD+ w MRI wykonywanym co mies. w okresie 1-4 mies. przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze stosowanie immunoterapii, innej niż steroidy, w tym leczenie interferonem (IFN), immunoglobulinami IVIG, octanem glatirameru (GA) i mitoksantronem (MXN);</li> <li>• istotne klinicznie choroby autoimmunologiczne (np. zapalna choroba jelit, cukrzyca, toczeń, ciężka astma) w wywiadzie;</li> <li>• nowotwór tarczycy i inne nowotwory złośliwe (z nielicznymi wyjątkami) w wywiadzie;</li> <li>• jakkolwiek niepełnosprawność nabyta na skutek przebytego urazu lub innej choroby, która w opinii badacza może wpływać na ocenę niepełnosprawności spowodowanej MS;</li> <li>• wcześniejsze leczenie ALEM;</li> <li>• anafilaksja po ekspozycji na humanizowane przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;</li> <li>• niezdolność do wykonania MRI z gadolinem;</li> <li>• istotna klinicznie choroba układowa lub inna choroba, która w opinii badacza naruszy bezpieczeństwo uczestników lub może zakłócać interpretację wyników;</li> <li>• znana nietolerancja kortykosteroidów podawanych w pulsach, psychoza steroidowa w wywiadzie; nieleczone choroby psychiczne i próby samobójcze w wywiadzie.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ALEM: 112 Grupa IFNβ1a: 111</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów z utrwaloną niepełnosprawnością / czas do wystąpienia utrwalonej niepełnosprawności, odsetek pacjentów z nowym rzutem choroby. <u>Pozostałe (wybrane):</u> odsetek pacjentów bez rzutu, zmiany w obrazie MRI, profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CARE-MS-I</b></p> <p>Cohen 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genzyme</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Zastosowano pojedyncze zaślepienie – personel oceniający efekty leczenia</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata</p> <p><u>Czas trwania:</u> wrzesień 2007 – kwiecień 2011 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> ALEM w dawce 12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni na początku badania i przez 3 kolejne dni w 12 mies.</p> <p>IFNβ1a (Rebif) sc w dawce 44 µg TIW przez 24 mies.</p> <p><u>leczenie dodatkowe:</u> Wszyscy pacjenci otrzymywali MP iv w dawce 1 g przez pierwsze 3 dni badania, a następnie w 12 mies. Dodatkowo, pacjenci przyjmujący ALEM dostawali acyklowir w dawce 200 mg dwa razy dziennie (BID ang. two times a day; twice a day) oraz 28 dni po cyklu ALEM. Niektórzy pacjenci otrzymywali jednocześnie leki antyhistaminowe lub leki przeciwgorączkowe, w zależności od decyzji badacza.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-50 lat;</li> <li>RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>wystąpienie pierwszych objawów MS w okresie nie dłuższym niż 5 lat przed skринingiem;</li> <li>wynik EDSS 0,0-3,0 pkt;</li> <li>≥2 klinicznie istotne rzuty MS w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, w tym ≥1 epizod w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>zmiany w obrazowaniu mózgu z wykorzystaniem MRI odpowiadające MS.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>postępująca postać MS;</li> <li>stosowanie wcześniejszej terapii MS, innej niż kortykosteroidy, np. ALEM, IFN, IVIG, GA, NAT czy MXN;</li> <li>stosowanie azatiopryny, CLB, cyklofosfamid, cyklosporyny A, MTX lub jakiegokolwiek środka immunosupresyjnego (wyłączając ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami);</li> <li>nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkami);</li> <li>znane zaburzenia krzepliwości krwi;</li> <li>istotne klinicznie choroby autoimmunologiczne.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ALEM: 376 Grupa IFNβ1a: 187</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów z niepełnosprawnością, odsetek pacjentów z nowym rzutem choroby</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> odsetek pacjentów wolnych od nowych rzutów ciągu 2 lat, zmiana wyniku EDSS oraz MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo</p>
<p><b>CARE-MS-II</b></p> <p>Coles 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genzyme (Sanofi) and Bayer Schering Pharma</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Zastosowano pojedyncze zaślepienie – personel oceniający efekty leczenia.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata</p> <p><u>Czas trwania:</u> październik 2007 – wrzesień 2011 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-55 lat;</li> <li>RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a;</li> <li>wystąpienie pierwszych objawów MS w okresie nie dłuższym niż 10 lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>wynik EDSS ≤5,0 pkt;</li> <li>≥2 klinicznie istotne rzuty MS w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, w tym ≥1 epizod w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li><b>≥1 rzut MS w trakcie ≥6 mies. terapii IFN beta lub GA;</b></li> <li>zmiany MRI mózgowia i rdzenia kręgowego spełniające kryteria zdefiniowane przez protokół</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów z utrwaloną niepełnosprawnością, odsetek pacjentów z nowym rzutem choroby</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> odsetek pacjentów wolnych od nowych rzutów ciągu 2 lat, zmiana wyniku EDSS oraz MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CARE-MS-II</b></p> <p>Coles 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genzyme (Sanofi) and Bayer Schering Pharma</p>	<p><u>Interwencja:</u> ALEM w dawce 12 mg/dobę podawany we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni na początku badania i przez 3 kolejne dni w 12 mies. IFNβ1a (Rebif) sc w dawce 44 µg TIW przez 24 mies.</p> <p><u>leczenie dodatkowe:</u> Pacjenci w grupie przyjmującej ALEM przyjmowali dodatkowo acyklowir w dawce 200 mg BID podczas leczenia ALEM i przez 28 dni po infuzji leku. Dodatkowo, podczas infuzji ALEM i IFNβ1a sc, pacjenci przyjmowali MP w dawce 1 g, przez 3 kolejne dni. Dopuszczano stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• postępująca postać MS;</li> <li>• wcześniejsze leczenie ALEM;</li> <li>• leczenie NAT, MTX, azatiopiridami lub cyklosporyną w ciągu 6 mies. poprzedzających badanie;</li> <li>• nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkami);</li> <li>• liczba CD4+, CD8+, CD19+ oraz bezwzględna liczba neutrofilów mniejsza niż dolna granica normy podczas skринingu;</li> <li>• znane zaburzenia krzepliwości krwi;</li> <li>• istotne klinicznie choroby autoimmunologiczne poza MS.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> całkowita Grupa ALEM: 426 Grupa IFNβ1a: 202 highly active: Grupa ALEM: 101 Grupa IFNβ1a: 42</p>	
fingolimod			
<p><b>FREEDOMS</b></p> <p>Kappos 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 mies.</p> <p><u>Czas trwania:</u> styczeń 2006 – lipiec 2009 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> FNG po w dawce 0,5 mg raz dziennie ( OD ang.: once daily)</p> <p>PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję</p> <p><u>leczenie dodatkowe:</u> Standardowa dawka kortykosteroidów (MP w dawce do 1000 mg/dobę przez 3-5 dni) w razie wystąpienia rzutu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-55 lat;</li> <li>• RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>• ≥1 udokumentowany rzut na rok przed rekrutacją lub ≥2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach;</li> <li>• wynik EDSS ≤5,5 pkt;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca;</li> <li>• immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie;</li> <li>• istotna klinicznie choroba systemowa;</li> <li>• stosowanie terapii IFNβ lub GA w ciągu 3 mies. przed randomizacją</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 1 roku</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Czas do progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 mies., czas do wystąpienia pierwszego rzutu, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym, zmiana wyniku EDSS oraz MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo, utrata z badania</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<u>Liczba pacjentów</u> Grupa FNG: 425 Grupa PLC: 418	
<b>FREEDOMS II</b> Calabresi 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych <u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 24 mies. <u>Czas trwania:</u> czerwiec 2006 – sierpień 2011 <u>Interwencja:</u> FNG po w dawce 0,5 mg podawany OD PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję <u>leczenie dodatkowe:</u> Kortykosteroidy w przypadku rzutu	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-55 lat;</li> <li>• RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>• <math>\geq 1</math> udokumentowany rzut na rok przed rekrutacją lub <math>\geq 2</math> udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach;</li> <li>• wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;</li> <li>• brak nowego rzutu i leczenia kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• pacjenci nieleczeni oraz wcześniej leczeni, jeśli terapia IFN<math>\beta</math> lub GA została zakończona na <math>\geq 3</math> mies. a NAT <math>\geq 6</math> mies. przed randomizacją.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca;</li> <li>• nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkami);</li> <li>• wybrane choroby serca, płuc lub wątroby;</li> <li>• immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie;</li> <li>• inna, istotna klinicznie choroba systemowa.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa FNG: 358 Grupa PLC: 355	<u>Pierwszorzędowy:</u> Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 2 lat <u>Pozostałe (wybrane):</u> Częstość występowania rzutów choroby w ciągu całego okresu badania, zmiana MRI, odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności, odsetek pacjentów wolnych od rzutów, zmiana wyniku MSFC, jakość życia (EQ-5D, PRIMUS), zmęczenie (mFIS), bezpieczeństwo, utrata z badania
<b>Japanese Phase II Study</b> Saida 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie II fazy, prowadzone w grupach równoległych <u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 6 mies. <u>Czas trwania:</u> wrzesień 2007 – luty 2010 r. <u>Interwencja:</u> FNG po w dawce 0,5 mg podawany OD PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-60 lat;</li> <li>• rzutowa postać MS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>• <math>\geq 1</math> udokumentowany rzut w ciągu rok przed rekrutacją lub <math>\geq 2</math> udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach lub <math>\geq 1</math> zmiana T1 wzmocniona GD w ciągu 30 dni przed skringiem;</li> <li>• <math>\geq 1</math> zmiana T2 MRI;</li> <li>• wynik EDSS 0,0-6 pkt</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów wolnych od zmian wzmocnionych GD w mies. 3 i 6. <u>Pozostałe (wybrane):</u> odsetek pacjentów wolnych od rzutów, zmiany MRI, prawdopodobieństwo nowego rzutu, profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Japanese Phase II Study</b> Saida 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation</p>	<p><u>leczenie dodatkowe:</u> MP po w dawce do 1000 mg/dobę przez 3-5 dni w przypadku wystąpienia rzutu bez możliwości zmniejszenia dawki</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z pierwotnie progresywną postacią MS;</li> <li>• pacjenci z zespołem Devica oraz ze zmianami w obszarze rdzenia kręgowego w trzech segmentach;</li> <li>• nowotwór złośliwy, choroba serca lub płuc, cukrzyca, obrzęk płamki żółtej, aktywna infekcja, immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie;</li> <li>• rzut choroby i/lub leczenie kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• istotna klinicznie choroba systemowa;</li> <li>• terapia CLB, cyklofosfamidem, MXN lub leczenie immunosupresyjne bądź IG w ciągu 6 mies. przed randomizacją;</li> <li>• przyjmowanie IFNβ lub immunoabsorpcja plazmaferezy w ciągu 3 mies. przed randomizacją</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa FNG: 57 Grupa PLC: 57</p>	
<p><b>TRANSFORMS</b> Cohen 2010a <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 mies.</p> <p><u>Czas trwania:</u> maj 2006 – czerwiec 2011 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> FNG po w dawce 0,5 mg OD INFβ1a (Avonex) im w dawce 30 µg OW</p> <p><u>leczenie dodatkowe:</u> Standardowa dawka kortykosteroidów (MP w dawce do 1000 mg/dobę przez 3-5 dni) w razie wystąpienia rzutu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-55 lat;</li> <li>• RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>• ≥1 udokumentowany rzut na rok przed włączeniem do badania lub ≥2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach;</li> <li>• wynik EDSS 0,0-5,5 pkt</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed włączeniem do badania;</li> <li>• aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca;</li> <li>• immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie;</li> <li>• inna, istotnie kliniczna choroba systemowa</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa FNG: 431 Grupa INFβ1a: 435</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Roczna częstość rzutów</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności, jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym, progresja choroby wg EDSS, zmiana wyniku EDSS i MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>GOLDEN</b></p> <p>Comi 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe badanie IV fazy, prowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Zastosowano pojedyncze zaślepienie – personel oceniający efekty leczenia.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 mies.</p> <p><u>Czas trwania:</u> kwiecień 2011 – marzec 2017 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> FNG (Gilenya) po w dawce 0,5 mg OD IFNβ1b sc w dawce 250 µg EOD</p> <p><u>leczenie dodatkowe:</u> bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-60 lat;</li> <li>RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a;</li> <li>EDSS 0,0-5,0 pkt;</li> <li>1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku lub 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, jeśli wykazano zmiany w badaniu MRI wykonanym w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>pacjenci z zaburzeniami poznawczymi potwierdzonymi podczas badań skriningowych</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci stosujący wielotygodniową terapię IFN (IFNβ1a/b) z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie;</li> <li>pacjenci z wysoce aktywnymi postaciami MS;</li> <li>pacjenci z istotną klinicznie depresją wg DSM-IV (aktualnie lub w wywiadzie);</li> <li>pacjenci, u których stwierdzono przewlekłą chorobę układu odpornościowego, inną niż MS (np. zespół niedoboru odporności) w wywiadzie.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa FNG: 80 Grupa INFβ1a: 28</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana wyników testów neuropsychologicznych SRT-LTS, SRT-CLTR, SPART, SDMT, PASAT 3, PASAT 2, SRT-D, SPART-D, WLQ, DKEFS</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> zmiany w obrazie MRI, jakość życia, roczna częstość rzutów, pacjenci bez rzutów, profil bezpieczeństwa</p>
natalizumab			
<p><b>AFFIRM</b></p> <p>Polman 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 120 tyg.</p> <p><u>Czas trwania:</u> listopad 2001 – listopad 2004 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> NAT iv w dawce 300 mg raz na 4 tyg. PLC iv</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-50 lat;</li> <li>rzutowa postać MS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>wynik EDSS 0,0-5 pkt;</li> <li>zmiany w badaniu MRI odpowiadające obrazowi MS;</li> <li>≥1 rzut choroby w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>postacie SM: PPSM, SPSM, PRSM;</li> <li>rzut w okresie 50 dni przed podaniem interwencji w badaniu;</li> <li>terapia cyklofosfamidem lub MTX w ciągu roku przed badaniem;</li> <li>terapia IFNβ, GA, cyklosporyną, azatiopryną, MTX lub IVIG w okresie 6 mies. przed badaniem;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby, skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥1 pkt z wartości wyjściowej ≥1 pkt lub o ≥1,5 pkt. z wartości wyjściowej 0 pkt).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Zmiany MRI, odsetek pacjentów bez rzutów choroby, częstość występowania klinicznie istotnych rzutów, progresja niepełnosprawności mierzona za pomocą MSFC, jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym, bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>AFFIRM</b> Polman 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals	<u>leczenie dodatkowe:</u> MP w przypadku rzutu (1000 mg/dobę przez 3-5 dni). Pacjenci z utrzymującą się progresją choroby przez 12 tyg. mogli otrzymywać dodatkowo inne leczenie MS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia IFN<math>\beta</math>, GA lub ich kombinacją przez okres dłuższy niż 6 mies.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa NAT: 627 Grupa PLC: 315	niepożądane, zgony), aktywność choroby, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania
<b>Saida 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> Biogen	Randomizowane, wieloośrodkowe III fazy, poczwórnienie zaślepione, prowadzone w grupach równoległych <u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. <u>Czas trwania:</u> listopad 2010 – sierpień 2012 <u>Interwencja:</u> NAT iv w dawce 300 mg przez 60 min raz na 4 tyg. PLC iv <u>leczenie dodatkowe:</u> Kortykosteroidy w przypadku wystąpienia rzutu	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-65 lat;</li> <li>• RRMS wg kryteriów McDonald'a;</li> <li>• wynik EDSS 0,0-5,5 pkt;</li> <li>• <math>\geq 1</math> rzut choroby w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>• brak jednoczesnego leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego (w tym IFN<math>\beta</math> i kortykosteroidy systemowe);</li> <li>• <math>\geq 3</math> zmiany T2 utożsamiane z MS w MRI wykonanym w ciągu ostatniego roku przed skринingiem lub w trakcie skринingu oraz <math>\geq 1</math> zmiana MS w MRI wykonanym w ciągu 7 dni kalendarzowych przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</li> </ul> <u>wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostrzenie MS w ciągu 30 dni przed rekrutacją;</li> <li>• inne choroby o podłożu neurologicznym, w tym pierwotnie i wtórnie progresywne MS, zespół Devica, choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia, obecność przeciwciał anti-AQP4;</li> <li>• terapia lekami immunosupresyjnymi (np. azatiopryną, cyklofosfamidem, MTX i FNG) w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania lub MXN i cyklosporyną w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• terapia IVIG, plazmafereza lub cytafereza stosowana w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• terapia lekami immunomodulującymi (IFN<math>\beta</math> lub GA) w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• stosowanie dożylnych kortykosteroidów, kortykosteroidów systemowych, 4-aminopirydyną lub produktów pokrewnych w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> Liczba nowych aktywnych zmian GD w ciągu 24 tyg. <u>Pozostałe (wybrane):</u> roczna częstość rzutów, zmiany w MRI, odsetek pacjentów bez rzutu, VAS, bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Saida 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Biogen		<u>Liczba pacjentów</u> Grupa NAT: 47 Grupa PLC: 47	

W powyższej tabeli przedstawiono opis uwzględnionych w AKL wnioskodawcy badań dla ALEM, FNG i NAT. Opis pozostałych badań RCT, które zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC znajdują się w AKL wnioskodawcy (rozdz. 5.2 i Aneks C).

### Badanie obserwacyjne Kalincik 2017

„Populację badania stanowili pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem RRMS, leczeni przez okres 3–5 lat alemtuzumabem, natalizumabem, fingolimodem lub IFN $\beta$ 1a sc. (...). Kryterium włączenia do badania spełniło 189 pacjentów poddanych leczeniu alemtuzumabem, 1160 pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem, 828 pacjentów poddanych leczeniu fingolimodem oraz 2155 pacjentów poddanych leczeniu IFN $\beta$ 1a sc, którzy pochodzili z 77 ośrodków z 23 krajów (m.in Niemcy, Irlandia, UK).” Średni stopień niepełnosprawności mierzony skalą EDSS wynosił 3 pkt. Średnia ilość rzutów w ciągu 12 mies. przed oceną początkową wynosiła od 1,7 do 2,1. Średni czas trwania choroby wynosił od 2,7 do 4,2 lat.

W badaniu wyodrębniono 6 kohort dla następujących porównań (liczba pacjentów):

- ALEM (138) vs NAT (223);
- ALEM (114) vs FNG (195);
- ALEM (156) vs IFN $\beta$ 1a sc (282);

Odsetek pacjentów wcześniej leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT, ang.: disease modifying therapy) był zróżnicowany pomiędzy porównaniami i wynosił:

- ALEM vs NAT: 36% vs 45%,
- ALEM vs FNG: 54% vs 57%
- ALEM vs IFN $\beta$ 1a: 35% vs 35%.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań. Jakość badań randomizowanych (35 RCT) została sprawdzona za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook (rozdz. 5.2 AKL wnioskodawcy). Ocenę wiarygodności włączonego do przeglądu badania nierandomizowanego przeprowadzono za pomocą skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*, rozdz. 6 AKL wnioskodawcy). Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR II (rozdz. 11 i aneks C.5 AKL wnioskodawcy).

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących ALEM, FNG i NAT zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane stanowisko z AKL wnioskodawcy. Zdaniem analityków Agencji:

- w badaniach FREEDOMS I i II występuje niejasne ryzyko wystąpienia błędu: „selekcji, utajnienie kodu alokacji” ze względu na nieprzedstawienie opisu metody, w AKL wnioskodawcy wskazano na niskie ryzyko;
- w badaniu FREEDOMS I występuje niejasne ryzyko utraty ze względu na wystąpienie nierównomiernej utraty z badania (FNG: 13%; PLC: 21%), w AKL wnioskodawcy wskazano na wysokie ryzyko;
- w badaniu FREEDOMS II występuje niskie ryzyko utraty, w AKL wnioskodawcy wskazano na wysokie ryzyko.

Ocena jakości pozostałych badań RCT, wykorzystanych w trakcie porównania pośredniego metodą MTC znajduje się w AKL wnioskodawcy (rozdz. 5.2).

**Tabela 15. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityka Agencji**

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
alemtuzumab							
CAMMS223	niskie	ryzyko niejasne	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niskie
CARE-MS-I	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niskie

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
CARE-MS-II	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niskie
fingolimod							
FREEDOMS	niskie		niskie	niskie	ryzyko niejasne	niskie	niskie
FREEDOMS II	niskie		niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Japanese Phase II Study	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
TRANSFORMS	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
GOLDEN	ryzyko niejasne	ryzyko niejasne	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niskie
natalizumab							
AFFIRM	niskie	niskie	ryzyko niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie
Saida 2017	niskie	niskie	ryzyko niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie

Badanie obserwacyjne Kalincik 2017 oceniono na 9/9 pkt. Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Przedstawione poniżej ograniczenia dotyczą wszystkich badań włączonych do porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy (35 RCT).

„We wszystkich pracach opisano metodę randomizacji, z wyjątkiem 6 badań (GOLDEN, Teri in MS, Copolymer 1 MS Study Group, IFN $\beta$  MS Study, Etemadifar 2006, Stępień 2013), dla których nie podano informacji na ten temat. W większości prac zapewniono ukrycie kodu alokacji, natomiast w 9 badaniach (CAMMS223, GOLDEN, Teri in MS, Calabrese 2012, REGARD, IFN $\beta$  MS Study, MSCRG i Stępień 2013, Etemadifar 2006) nie podano informacji na ten temat lub opis był niewystarczający, aby stwierdzić poprawność tego procesu. W jednej pracy (Bornstein 1987) kod alokacji pacjentów był znany asystentowi odpowiedzialnemu za dystrybucję leku oraz zbieranie danych. Podwójnego zaślepienia nie zastosowano w 14 pracach (CAMMS223, CARE-MS-I, CARE-MS-II, GOLDEN, TENERE, CONFIRM (dla porównania GA vs PLC), BEYOND, Calabrese 2012, REGARD, BRAVO, Ocrelizumab Phase II Study, Etemadifar 2006, EVIDENCE, INCOMIN). W przypadku badań klinicznych dotyczących alemtuzumabu (CAMMS223, CARE-MS I i CARE-MS II) zaślepienie pacjentów i lekarzy nie było możliwe z uwagi na odmienny schemat dawkowania ocenianych interwencji, brak możliwości wprowadzenia PLC imitującego w sposób efektywny komparator, tj. właściwości strzykawek z IFN $\beta$ 1a oraz odmienny profil bezpieczeństwa obu interwencji, charakterystyczny dla każdej z nich.(...)”

Trzy badania przeprowadzono na małych liczebnie próbach, nie przekraczających łącznie 100 pacjentów (Saida 2017, Stępień 2013, Bornstein 1987). Okres interwencji wahał się od 24 tyg. (Saida 2017; Ocrelizumab Phase II) do 261 tyg. (IFN $\beta$  MS Study), przy czym w większości prac okres interwencji mieścił się w zakresie 52-104 tyg. (...)

Wszystkie prace ukierunkowano na wykazanie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (testowano hipotezę superiority). W badaniu GATE testowano dwie hipotezy: equivalence dla porównania GA (produkt leczniczy Copaxone) względem GA (lek generyczny) oraz superiority dla porównania obu grup GA względem PLC. W badaniu CONFIRM oceniano hipotezę superiority dla dwóch porównań względem placebo (DMF vs PLC, GA vs PLC), natomiast nie miało ono wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy DMF a GA. W 4 pracach nie podano informacji nt. testowanej hipotezy (BEYOND, Calabrese 2012, REGARD, Stępień 2013).

We wszystkich badaniach wyniki analizowano dla populacji ITT (intention to treat) lub mITT (modified ITT). Populację mITT najczęściej stanowili wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku. (...)

W 5 badaniach (Japanese Phase II Study, TEMSO, Teri in MS, TOWER, TENERE) obok pacjentów z RRMS uwzględniono także chorych z SPMS lub PPMS, przy czym w żadnej z prac odsetek ten nie przekroczył 15% populacji badanej. **Wcześniejsze leczenie DMT zastosowano u wszystkich pacjentów w badaniu CARE-MS-II i tym samym, co warto podkreślić jest to jedyne badanie kliniczne w całości dedykowane pacjentom uprzednio leczonym.** W pozostałych pracach kwalifikowano pacjentów wcześniej nieleczonych – 14 badań lub bez względu na wcześniejszą terapię – 14 badań, a w 6 pracach nie podano informacji nt. wcześniejszej terapii DMT (...). Odsetek pacjentów uprzednio leczonych w badaniach, w których uwzględniono populację mieszaną pod względem wcześniejszej terapii wahał się od 6 do 91%. (*Nie przedstawiono szczegółowych informacji czy byli to pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii czy ogólnie wcześniej leczeni na RRMS. Kryteria włączenia do ocenianego PL wskazują na konieczność wystąpienia niepowodzenia terapii lekami I linii – komentarz analityka Agencji*). Tylko w nielicznych pracach (FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS, TEMSO, TOWER, TENERE, DEFINE, CONFIRM) przedstawiono wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie. W dwóch pracach (Saida 2017 i GATE) dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych nie zostały przedstawione odrębne wyniki, jednakże odsetek tychże pacjentów stanowił ponad 80% populacji badania. (...)

W przeważającej większości, do badań rekrutowano pacjentów z wyjściowym wynikiem EDSS w zakresie 0-5,5 pkt, wyjątek pod tym względem stanowią 4 prace, gdzie kryteria włączenia spełniali pacjenci z wyjściowym EDSS w zakresie: 0-6,0 pkt. (Teri in MS, Bornstein 1987) lub 0-6,5 pkt. (Stępień 2013) oraz 1,0-6,0 pkt. (Ocrelizumab Phase II). (*Z badania Ocrelizumab Phase II wykorzystano dane dotyczące porównania IFN $\beta$ 1a im vs. PLC – komentarz analityka Agencji*). W większości badań kryteria włączenia spełniali pacjenci z  $\geq 1$  udokumentowanym rzutem choroby w ciągu roku poprzedzającego badanie lub z  $\geq 2$  rzutami w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania. (...)

W większości badań, dla których podano informacje o pochodzeniu etnicznym, uczestnikami byli pacjenci rasy kaukaskiej, wyjątek pod tym względem stanowią dwie prace (Saida 2017 oraz Japanese Phase II Study), w których całą populację badania stanowili pacjenci rasy azjatyckiej. Wartości średnie (lub mediany) czasu trwania choroby różniły się między badaniami w zakresie od 1 roku (CombiRX) do 10,6 lat (FREEDOMS-II). Wyjściowe wartości EDSS były podobne we wszystkich badaniach (od 1,9 do 3,2 pkt.). Średnia liczba rzutów w ciągu ostatniego roku wynosiła od 1,0 do 2,4, a średnia liczba rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat od 1,4 do 3,6. Autorzy większości prac wskazywali, że wyjściowa charakterystyka pacjentów nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami. Wyjątek pod tym względem stanowią trzy prace (FREEDOMS II, Saida 2017, Calabrese 2012), w których nie podano informacji nt. temat oraz dwa badania (GOLDEN i TENERE), w których stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie niektórych parametrów wyjściowych. W badaniu GOLDEN dla porównania FNG z IFN $\beta$ 1b zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w wyjściowej średniej wartości EDSS oraz średniej liczbie rzutów w ciągu ostatnich 2 lat – w obu przypadkach grupa otrzymująca FNG była bardziej obciążona. (...)

Wszystkie interwencje włączone do analizy stosowano zgodnie z zaleceniami z ChPL. We włączonych badaniach dla ocenianej interwencji alemtuzumab podawano w dawce 12 mg/dobę we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni w pierwszym mies. i przez 3 kolejne dni w 12 mies., wyjątek pod tym względem stanowiło badanie CAMMS223, którego protokół zakładał podanie 3 cykli alemtuzumabu (trzeci cykl przez 3 kolejne dni w 24 mies.), przy czym 28% pacjentów otrzymało leczenie trzeciego cyklu. W trakcie trwania badania Komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zalecił zawieszenie terapii alemtuzumabem z powodu wystąpienia plamicy małopłytkowej immunologicznej u 3 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że aktualna charakterystyka produktu leczniczego przewiduje 2 cykle leczenia alemtuzumabem, kolejne zaś cykle (3 i 4) można rozważyć w razie potrzeby, w przypadku stwierdzenia aktywności choroby. W zakwalifikowanych badaniach FNG podawano doustnie w dawce 0,5 mg raz na dobę, a NAT dożylnie w dawce 300 mg raz na 4 tyg. (*Schematy dawkowania dla pozostałych leków przedstawiono w rozdz. 5.2.3 tabela 10. AKL wnioskodawcy – komentarz analityka Agencji*). Grupy referencyjne, tj. grupy przez które możliwe było utworzenie sieci przejść to: IFN $\beta$ 1a sc, IFN $\beta$ 1a im, IFN $\beta$ 1b, GA20, TFN, PLC. (*Sieci przejść dla poszczególnych PK ocenianych w ramach porównania pośredniego przedstawiono w Aneksie G. AKL wnioskodawcy – komentarz analityka Agencji*).

W większości badań dopuszczano stosowanie kointerwencji, jedynie w 7 pracach (GOLDEN, TENERE, Calabrese 2012, CombiRX, IFN $\beta$  MS Study, ADVANCE, Etemadifar 2006) nie podano nt. temat informacji. Opisywane w poszczególnych pracach dodatkowe terapie związane były przede wszystkim z leczeniem rzutu (najczęściej MP podawany dożylnie w dawce 1000 mg przez 3-10 dni), profilaktyką reakcji związanych z podaniem leku lub najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (leki antyhistaminowe, przeciwgorączkowe, przeciwwirusowe) lub leczenia objawowego (np. antycholinergiki, antydepresanty, spazmolityki, fizjoterapia oraz psychoterapia). (...)

Punkty końcowe odnoszące się do progresji MS były w większości badań spójne (wzrost o  $\geq 1$  punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym). Drobne różnice dotyczyły definicji progresji w przypadkach kiedy początkowa wartość EDSS wynosiła 0 lub  $\geq 5$  punktów, jednak nie wydaje się, by miały one wpływ na uzyskiwane rezultaty. (...)

Zaobserwowano natomiast istotne rozbieżności pomiędzy badaniami w zakresie definicji punktu końcowego NEDA, opisującego brak aktywności choroby. W trzech pracach (CARE-MS II, CARE-MS I oraz CombiRX) NEDA została określona jako brak występowania rzutów i utrwalonej progresji przebiegu MS w okresie 6 mies. oraz brak zmian GD+ w obrazie T1 zależnym oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2, natomiast w pozostałych pracach jako brak występowania rzutów i utrwalonej progresji przebiegu MS w okresie 3 mies. oraz brak zmian GD+ w obrazie T1 zależnym oraz brak nowych lub powiększających się zmian T2. (...)

(...) ocena skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu względem wybranych komparatorów (fingolimodu i natalizumabu) w oparciu o wyniki porównania pośredniego metodą MTC będzie możliwa w zakresie następujących punktów końcowych: ARR, odsetka pacjentów wolnych od rzutu, odsetka pacjentów z rzutami wymagającymi podania sterydów, CDP-3, CDP-6, utraty z badania, utraty z powodu AE. W przypadku pozostałych punktów końcowych odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC ze względu na rozbieżności w zakresie definicji punktów końcowych pomiędzy badaniami lub brak wystarczających danych w zidentyfikowanych pracach, które jednocześnie umożliwiłyby utworzenie odpowiedniej sieci przejęć. (...)

Przeprowadzona ocena homogeniczności badań wykazała, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badania różnią się w pewnym stopniu, przede wszystkim w obszarze dotyczącym populacji. Jednocześnie nie stwierdzono istotnych rozbieżności w zakresie metodyki badań, interwencji, komparatorów czy punktów końcowych (z wyjątkiem NEDA).

**Najważniejsze różnice odnośnie populacji zaznaczały się w zakresie wcześniejszej terapii DMT. Do 14 badań pacjentów kwalifikowano bez względu na wcześniejszą terapię, a odsetek pacjentów uprzednio stosujących DMT wahał się od 6 do 91%. Jedna praca w całości została zadedykowana pacjentom uprzednio leczonym (CARE MS II).** W pozostałych uczestniczyli pacjenci uprzednio nieleczeni lub autorzy nie podali informacji nt. temat. Powyższe różnice mogą w pewnym stopniu wpływać na wyniki porównania pośredniego metodą MTC, tym niemniej biorąc pod uwagę, iż stanowi ono najlepszy dostępny sposób oceny efektywności klinicznej alemtuzumabu względem terapii opcjonalnych (fingolimodu i natalizumabu) zdecydowano o jego przeprowadzeniu w populacji ogólnej, co zapewnia dostępność odpowiedniej sieci połączeń, opartej o stosunkowo duże liczebnie próby. Założenie takie zostało przyjęte także w innych raportach HTA i przeglądach systematycznych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leków DMT w stwardnieniu rozsianym. Tym samym takie podejście wydaje się być w pełni uzasadnione i stanowi najlepszy sposób przeprowadzenia wnioskowania.

Analizowano również możliwość porównania alemtuzumabu z komparatorami w populacji pacjentów po niepowodzeniu DMT. W większości badań dla populacji mieszanej dostępne były wprawdzie analizy w podgrupie wcześniej leczonej, ale w żadnym nie przeprowadzono randomizacji ze stratyfikacją ze względu na tę cechę. Dla najważniejszych punktów końcowych, w tym głównie ARR i CDP-3 oraz CDP-6, istnieje wprawdzie teoretyczna możliwość utworzenia sieci połączeń w subpopulacji po wcześniejszym leczeniu DMT, jednakże jedno z kluczowych porównań tj. teryflunomid vs IFN $\beta$ 1a sc oparte byłoby wyłącznie na podgrupie badania TENERE, liczącej zaledwie 38 pacjentów, w dodatku nierównomiernie rozłożonych pomiędzy ramieniem teryflunomidu (13 pacjentów) i ramieniem IFN $\beta$ 1a sc (25 pacjentów). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia (brak stratyfikacji, niewielkie liczebności niektórych połączeń) odstąpiono od przeprowadzenia MTC w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu DMT, gdyż jego wyniki obarczone byłyby dużą niepewnością, a ich przydatność przy wnioskowaniu niewielka.

Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu (CARE-MS II) zostało przeprowadzone w populacji nieco szerszej aniżeli populacja docelowa a najważniejsze rozbieżności dotyczyły liczby i stopnia nasilenia rzutu choroby, tym niemniej dostępne są wyniki dla subpopulacji pacjentów tego badania, której charakterystyka najbardziej zbliżona jest do populacji docelowej. Dodatkowo należy pamiętać, że alemtuzumab jest jedynym lekiem spośród ocenianych w ramach niniejszej analizy klinicznej, dla którego dostępne jest pełne badanie (CARE-MS II) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DMT, czyli populacji wnioskowanej.

Wyniki badania CARE-MS II w subpopulacji pacjentów odpowiadającej populacji docelowej (*populacja highly active – komentarz analityka Agencji*) były raportowane dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa i w większości przypadków są spójne z wynikami głównego badania, przy czym ewentualne rozbieżności w zakresie wnioskowania raczej należy tłumaczyć niewystarczającą mocą statystyczną do wykazania różnic aniżeli rzeczywistym brakiem efektu."

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

W jedynym, odnalezionym badaniu (CARE-MS-II), w którym brali udział wyłącznie pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami DMT (IFN $\beta$  lub GA) przeprowadzono porównanie ALEM vs IFN $\beta$ 1a, który nie jest właściwym komparatorem do ocenianej technologii lekowej. Populacja ogólna badania nie była zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego PL pod względem dotychczasowego przebiegu choroby. Do badania CARE-MS-II włączano pacjentów z 2 klinicznie istotnymi rzutami MS w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, w tym  $\geq 1$  epizod w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania. Populacja wnioskowana przedmiotowego wniosku refundacyjnego obejmuje pacjentów z:

- po 12 miesiącach leczenia, z 2 lub więcej rzutami umiarkowanymi wymagającymi leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych)
- lub 1 ciężkim rzutem po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego).

W ramach analizy post-hoc badania CARE-MS-II wydzielono subpopulację pacjentów „highly active” (z udokumentowanymi  $\geq 2$  rzutami w ciągu roku), która jest najbardziej zbliżona do wnioskowanej. W związku z powyższym (analiza post-hoc) w trakcie projektowania badania CARE-MS-II nie przeprowadzono stratyfikacji pacjentów względem dotychczasowego przebiegu choroby co zwiększa niepewność wnioskowania na podstawie wyników uzyskanych dla tej subpopulacji pacjentów.

W badaniach nie przedstawiono oddzielnych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla pacjentów otrzymujących 3 lub/i 4 kursy leczenia ALEM.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję ze wskazanymi komparatorami – fingolimodem i natalizumabem. Dla obu komparatorów nie odnaleziono także badań przeprowadzonych w populacji docelowej – dostępne były jednak prace przeprowadzone w populacji szerszej, tj. zarówno wśród pacjentów nieleczonych lub populacji mieszanej pod względem wcześniejszego leczenia (populacja ogólna RRMS). Wobec czego do oceny względnych efektów terapii pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi wykorzystano porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MTC. Uzyskane w ten sposób wyniki należy interpretować mając na uwadze ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody. Tym niemniej biorąc pod uwagę, iż stanowi ono najlepszy dostępny sposób oceny efektywności klinicznej alemtuzumabu względem terapii opcjonalnych (fingolimodu i natalizumabu) zdecydowano o jego przeprowadzeniu w populacji ogólnej, co zapewnia dostępność odpowiedniej sieci połączeń, opartej o stosunkowo duże liczebnie próby.

Przeprowadzona analiza homogeniczności wskazała na niejednorodność zakwalifikowanych prac, które najbardziej zaznaczała się w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji (największe rozbieżności dotyczyły wcześniejszego leczenia). W związku z brakiem dostępności lepszych dowodów umożliwiających względną ocenę efektów terapeutycznych pomiędzy alemtuzumabem a komparatorami konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane. Podejście takie zostało przyjęte także w innych raportach HTA i przeglądach systematycznych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leków DMT w stwardnieniu rozsianym. W analogiczny sposób postępowali autorzy innych prac, w tym również autorzy przygotowujący analizy HTA na potrzeby NICE. Tym samym takie podejście wydaje się być w pełni uzasadnione i stanowi najlepszy sposób wnioskowania i przedstawienia wyników.

W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych (m.in. odsetek pacjentów wolnych od rzutu w badaniu EVIDENCE), każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.

Dla niektórych badań (m.in. CDP-6 dla TENERE, TOWER, TEMSO, CDP-3 dla CARE-MS I i TENERE)

(w ramach prac weryfikacyjnych Agencji korzystano z danych zamieszczonych w opublikowanych badaniach – komentarz analityka Agencji).

W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC. Brakuje wyników pośrednich – nie przedstawiono cząstkowych wyników porównania pośredniego dla wszystkich uwzględnionych w MTC interwencji względem ALEM, FNG i NAT.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących ALEM z FNG lub NAT. W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących oceniane interwencje względem tego samego komparatora, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera. Z tego powodu zastosowano metodę porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej MTC (ang. *mixed treatment comparison*).

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania porównujące:

- ALEM vs. IFN $\beta$ 1a sc;
- FNG vs. PLC, IFN $\beta$ 1a im i IFN $\beta$ 1b;
- NAT vs. PLC.

Dodatkowo w MTC uwzględniono również 25 badań RCT dotyczących innych interwencji stosowanych w leczeniu RRMS. Na podstawie powyższych badań utworzono sieć zależności, dzięki której porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ALEM vs. FNG i ALEM vs. NAT.

Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach włączonych do MTC uwzględniono dużo szerszą populację pacjentów niż wnioskowana (szczegóły rozdz. 4.1.3.2 AWA), w związku z czym wnioskowanie o różnicach w efektywności klinicznej między porównanymi terapiami w ocenianej populacji jest ograniczone.

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z Cochrane Handbook porównania pośrednie nie są porównaniami randomizowanymi i nie mogą być jako takie traktowane. Wyniki porównań pośrednich należy traktować tak jak wyniki badań obserwacyjnych i są one zagrożone takimi samymi ryzykami jak badania obserwacyjne.

Przyjęta metodologia wykonania AKL jest zgodna z wytycznymi AOTMiT oraz EUnetHTA 2013.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Porównanie pośrednie ALEM vs. FNG i NAT

Należy zwrócić uwagę, iż wszystkie wyniki dla porównania pośredniego odnoszą się do dużo szerszej populacji niż wnioskowana – tylko w 1 z uwzględnionych badań (CARE-MS II) brali udział pacjenci z populacji zbliżonej do wnioskowanej pod względem wcześniejszej terapii i aktywności choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego wykonanego metodą MTC dla następujących punktów końcowych: ARR (roczna częstość rzutów), odsetka pacjentów wolnych od rzutu, odsetka pacjentów z rzutami wymagającymi podania sterydów, utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 mies. (CDP-3), utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 6 mies. (CDP-6).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - porównanie pośrednie ALEM vs. FNG i NAT

Punkt końcowy	oceniany parametr	ALEM vs FNG [95% CI]	ALEM vs NAT [95% CI]
ARR	Rate ratio	<b>0,69 [0,56; 0,85]</b>	0,99 [0,79; 1,23]
Odsetek pacjentów wolnych od rzutu MS	OR	<b>1,83 [1,29; 2,59]</b>	<b>1,53 [1,01; 2,30]</b>
Odsetek pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów		0,61 [0,34; 1,08]	0,65 [0,36; 1,18]
CDP-3	HR	<b>0,50 [0,28; 0,90]</b>	0,75 [0,46; 1,22]
CDP-6		<b>0,23 [0,02; 3,78]</b>	0,77 [0,43; 1,36]



W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego wykazano IS różnicę na korzyść ALEM vs. FNG dla 4 analizowanych PK:

- ARR – Rate ratio [95%CI] = 0,69 [0,56; 0,85];
- odsetek pacjentów wolnych od rzutu MS – OR [95%CI] = 1,83 [1,29; 2,59];
- utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 mies. – HR [95%CI] = 0,50 [0,28; 0,90];
- utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 6 mies. – HR [95%CI] = 0,23 [0,02; 3,78].

Nie wykazano IS różnic dla porównania ALEM vs. FNG dla PK – odsetek pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów.

IS różnicę na korzyść ALEM vs. NAT wykazano dla 1 PK:

- odsetek pacjentów wolnych od rzutu MS – OR [95%CI] = 1,53 [1,01; 2,30].

Nie wykazano IS różnic dla porównania ALEM vs. NAT dla pozostałych ocenianych PK.

### Porównanie bezpośrednie ALEM vs IFNβ1a sc

Przedstawione poniżej wyniki pochodzą z jedynego odnalezionego badania, w którym brali udział wyłącznie pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami DMT (IFNβ lub GA). Dodatkowo w ramach analizy post-hoc wydzielono z niego populację „highly active” która jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego pod względem ilości i ciężkości rzutów choroby (szczegółowe uzasadnienie oraz charakterystykę populacji „highly active” przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA).

Badanie CARE MS II

#### Roczna częstość rzutów (ARR)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – ARR

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji (tyg.)	ALEM		IFNβ1a sc		Rate ratio [95% CI]	p
			n [95% CI]	N	n [95% CI]	N		
ARR	całkowita	104	0,26 [0,21; 0,33]	426	0,52 [0,41; 0,66]	202	<b>0,50 [0,41; 0,60]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	highly active		0,33 [0,24; 0,46]	101	0,65 [0,47; 0,90]	42	<b>0,51 [0,36; 0,73]</b>	<b>0,0044</b>

Dla ARR - pierwszorzędnego PK badania CARE MS II wykazano istotną statystycznie (IS) różnicę na korzyść ALEM nad IFNβ1a sc, zarówno w całkowitej populacji badania (Rate ratio [95% CI]= 0,50 [0,41; 0,60]), jak i w subpopulacji „highly active” (Rate ratio [95% CI]: 0,51 [0,36; 0,73]).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów wolnych od rzutów

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji (tyg.)	ALEM		IFNβ1a sc		HR [95% CI]	p
			% [95% CI]	N	% [95% CI]	N		
Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby	całkowita	104	65,4 [60,7; 69,7]	426	46,7 [39,5; 53,5]	202	<b>0,53 [0,41; 0,69]</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Dla odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby wykazano IS różnicę na korzyść ALEM vs. IFNβ1a sc, w całkowitej populacji badania CARE MS II. W AKL wnioskodawcy przedstawiono również oceny ARR w zależności od wcześniej stosowanej terapii (IFNβ ogółem, IFNβ1a sc, GA) oraz w zależności od wystąpienia w trakcie terapii rzutu choroby (pacjenci z rzutem, z rzutem wymagającym podania sterydów oraz z rzutem wymagającym hospitalizacji). We wszystkich analizowanych podgrupach wykazano IS różnicę na korzyść ALEM vs. IFNβ1a sc, z wyjątkiem podgrupy pacjentów z rzutem choroby wymagającym hospitalizacji.

Poprawa/utrwalenie niepełnosprawności (CDI, CDP, EDSS, MSFC)**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – niepełnosprawność: utrwalona progresja przebiegu MS w ciągu 3 i 6 miesięcy (CDP-3, CDP-6), utrwalona poprawa przebiegu MS w ciągu 3 i 6 miesięcy (CDI-3, CDI-6)**

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji (tyg.)	ALEM		IFNβ1a sc		HR [95% CI]	p
			% [95% CI]	N	% [95% CI]	N		
CDP-3	całkowita	104	16,9 [bd]	426	23,1 [bd]	202	0,72 [0,49; 1,04]	0,0799
CDP-6			12,7 [9,9; 16,3]		21,1 [16,0; 27,7]		<b>0,58 [0,38; 0,87]</b>	
	highly active		9,0 [bd]	101	17,6 [bd]	42	0,49 [bd]	0,1516
CDI-3	całkowita		34,7 [bd]	426	19,4 [bd]	202	<b>2,13 [bd]</b>	<b>0,0003</b>
			28,8 [24,2; 34,1]		12,9 [8,3; 19,8]		<b>2,57 [1,57; 4,20]</b>	
CDI-6			highly active	31 [bd]	101	16 [bd]	42	bd

W badaniu CARE MS II w populacji całkowitej wykazano IS zwiększenie odsetka pacjentów z utrwaloną poprawą przebiegu MS po 3 i 6 miesiącach (CDI-3 i CDI-6) w grupie ALEM względem IFNβ1a sc. (HR 95% CI = CDI-3: 2,13 [bd]; CDI-6: 2,57 [1,57; 4,20]) oraz wykazano IS zmniejszenie odsetka pacjentów z utrwaloną progresją przebiegu MS po 6 miesiącach (CDP-6) w grupie ALEM względem IFNβ1a sc. (HR 95%CI = CDP-6: 0,58 [0,38; 0,87]).

Nie wykazano IS różnic dla porównania ALEM vs. IFNβ1a sc w populacji całkowitej badania dla PK: CDP-3 oraz w podgrupie „highly active” dla CDP-6 i CDI-6.

W badaniu CARE MS II w populacji całkowitej wykazano także IS zmiany na korzyść ALEM względem IFNβ1a sc. dla oceny niepełnosprawności w skali EDSS (MD [95% CI] = -0,41 [-0,62; -0,20]; p<0,0001) oraz w skali MSFC (MD [95% CI] = 0,12 [0,05; 0,19] p=0,002) [danych nie przedstawiono tabelarycznie].

Zmiana w obrazie MRI (MRI T2, GD+ MRI)**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów ze zmianami widocznymi w obrazowaniu MRI**

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji (tyg.)	ALEM n/N (%)	IFNβ1a sc n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
nowe/powiększone zmiany widoczne w MRI T2	całkowita	104	186/403* (46)	127/187* (68)	<b>0,40 [0,28; 0,58]</b>	NNT = 5 [4; 8]	<b>&lt;0,0001</b>
	highly active		60/101 (59)	39/42 (93)	<b>0,11 [0,03; 0,39]</b>	NNT = 3 [3; 5]	bd
zmiany GD+ widoczne w MRI	całkowita		38/410* (9)	44/190* (23)	<b>0,34 [0,21; 0,54]</b>	NNT = 8 [5; 14]	<b>&lt;0,0001</b>
	highly active		22/101 (22)	22/42 (53)	<b>0,25 [0,12; 0,55]</b>	NNT = 4 [3; 8]	bd

\*liczebność grup pacjentów, dla których są dostępne wyniki z obrazowania MRI, są niższe niż ogólna liczebność badanych grup. W publikacji z badania (Coles 2012) oraz w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono żadnego wyjaśnienia. Prawdopodobnie nie dla wszystkich pacjentów biorących w badaniu były dostępne wyniki MRI.

W badaniu CARE MS II dla porównania ALEM względem IFNβ1a sc. wykazano w grupie ALEM IS zmniejszenie odsetka pacjentów z nowymi lub powiększającymi się zmianami widocznymi w obrazie MRI T2-zależnym oraz odsetka pacjentów ze zmianami GD+ widocznymi w obrazie MRI zarówno w populacji całkowitej (MRI T2 – OR [95% CI] = 0,40 [0,28; 0,58]; GD+ MRI - OR [95% CI] = 0,34 [0,21; 0,54]), jak i podgrupie „highly active” (MRI T2 – OR [95% CI] = 0,11 [0,03; 0,39]; GD+ MRI - OR [95% CI] = 0,25 [0,12; 0,55]).

Aktywność choroby (brak aktywności MRI i klinicznej choroby – NEDA)

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności - NEDA (ang. No evidence of disease activity)**

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji (tyg.)	ALEM n/N (%)	IFNβ1a sc n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
NEDA	całkowita	104	127/396* (32)	25/184* (14)	<b>2,12 [1,51; 2,98]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	highly active		24/101 (24)	0/42 (0)	<b>3,18 [1,49; 6,77]</b>	<b>NNT = 4 [3; 10]</b>	<b>0,0027</b>

\* liczebność grup pacjentów, dla których są dostępne wyniki dla PK NEDA, są niższe niż ogólna liczebność badanych grup. W publikacji z badania (Coles 2012) oraz w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono żadnego wyjaśnienia. Prawdopodobnie nie dla wszystkich pacjentów biorących w badaniu były dostępne wyniki MRI, konieczne do obliczenia NEDA.

W badaniu CARE MS II dla porównania ALEM względem IFNβ1a sc. wykazano IS zwiększenie odsetka pacjentów z NEDA zarówno w populacji całkowitej (OR [95%CI] = 2,12 [1,51; 2,98]), jak i podgrupy „highly active” (OR [95%CI] = 3,18 [1,49; 6,77]).

#### Jakość życia

W celu przeprowadzenia oceny jakości życia, w badaniu CARE MS II wykorzystano 3 kwestionariusze: dwa oceniające ogólną jakość życia (SF-36 i EQ-5D) oraz jeden specyficzny dla SM (FAMS). Dla kwestionariusza SF-36 przedstawiono oddzielnie wyniki dotyczące zdrowia fizycznego (SP-36 PCS, ang.: physical component summary) oraz psychicznego (SP-36 MCS, ang.: mental component summary).

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia (SF-36, EQ-5D, FAMS)**

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji (mies.)	ALEM		IFNβ1a sc		MD [95% CI]	p
			średnia [SD]	N	średnia [SD]	N		
SF-36 MCS	całkowita	12	3,4 (bd)	426	1,5 (bd)	202	<b>1,9 [bd]</b>	<b>0,0184</b>
		24	2,3 (bd)		1,5 (bd)		0,73 [-0,91; 2,37]	NS
	highly active	12	3,8 (bd)	101	2,9 (bd)	42	0,9 [bd]	NS
		24	3,4 (bd)		2,7 (bd)		0,7 [bd]	NS
SP-36 PCS	całkowita	12	2,6 (bd)	426	0,8 (bd)	202	<b>1,8 [bd]</b>	<b>0,0033</b>
		24	2,5 (bd)		0,6 (bd)		<b>1,86 [0,54; 3,19]</b>	<b>0,0052</b>
	highly active	12	3,7 (bd)	101	-1,4 (bd)	42	<b>5,1 [bd]</b>	<0,01
		24	3,3 (bd)		-1,6 (bd)		<b>4,9 [bd]</b>	<0,01
EQ-5D	całkowita	12	0,040 (bd)	426	0,010 (bd)	202	0,03 [bd]	NS
		24	0,030 (bd)		0,020 (bd)		0,01 [bd]	NS
FAMS	całkowita	12	7,9 (bd)	426	2,3 (bd)	202	<b>5,6 [bd]</b>	<0,05
		24	6,5 (bd)		1,3 (bd)		<b>5,23 [1,21; 9,26]</b>	<b>&lt;0,05</b>
	highly active	12	9,9 (bd)	101	2,6 (bd)	42	<b>7,3 [bd]</b>	<0,05
		24	8,4 (bd)		-0,6 (bd)		<b>9,0 [bd]</b>	<0,05

W badaniu CARE MS II dla porównania ALEM vs. IFNβ1a sc. wykazano w populacji całkowitej badania IS różnicę dla SP-36 MCS po 12 mies. (MD [95%CL] = 1,9 [bd]), dla SP-36 PCS po 12 mies. (MD [95%CL] = 1,8 [bd]) i po 24 mies. (MD [95%CL] = 1,86 [0,54; 3,19]) oraz dla FAMS w obu punktach czasowych (po 12 mies. MD [95%CL] = 5,6 [bd] i po 24 mies. MD [95%CL] = 5,23 [1,21; 9,26]).

Nie stwierdzono IS różnic dla całkowitej populacji badania CARE MS II pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D po 12 i 24 mies. oraz SF-36 MCS po 24 mies.

Wyniki analizy statystycznej w subpopulacji „highly active” wskazują na brak IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie SF-36-MCS w obu punktach czasowych oraz istotną statystycznie różnicę dla ALEM vs. IFNβ1a sc w zakresie SF-36-PCS w obu punktach czasowych (po 12 mies. MD [95%CL] = 5,1 [bd]; po 24 mies. MD [95%CL] = 4,9 [bd]). IS różnice na korzyść ALEM vs. IFNβ1a sc wykazano także w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem FAMS w obu punktach czasowych (po 12 mies. MD [95%CL] = 7,3 [bd]; po 24 mies. MD [95%CL] = 9,0 [bd]).

#### Wyniki długookresowe z badania CARE-MS II

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dla fazy przedłużonej badania CARE-MS II. Należy zwrócić uwagę, iż na początku fazy przedłużonej wszyscy pacjenci leczeni wcześniej w ramieniu komparatora IFN $\beta$ 1a sc mogli przejść do ramienia ALEM i rozpocząć terapię wnioskowaną technologią lekową.

**Tabela 23. Leczenie zastosowane w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II**

Leczenie zastosowane w fazie przedłużonej	rok fazy przedłużonej	Populacja	n (%)
Brak dodatkowej terapii (ALEM i DMT)	5	całkowita	185/393 (47)
		highly active	57/92 (62)
Brak dodatkowej terapii ALEM		całkowita	206/393 (52)
		highly active	57/92 (62)
Brak dodatkowej DMT		całkowita	347/393 (88)
		highly active	89/92 (97)
Dodatkowy cykl ALEM	1	całkowita	112/393 (28)
	2		58/393 (15)
	3		9/393 (2)
	4		6/393 (2)
	5		2/393 (<1)

W ciągu 5 lat fazy przedłużonej badania CARE-MS II zastosowanie dodatkowej terapii nie było konieczne u:

- 47% pacjentów z populacji całkowitej;
- 62% pacjentów z populacji „highly active”.

ALEM nie został zastosowany w trakcie 5 lat fazy przedłużonej badania CARE-MS II u:

- 52% pacjentów z populacji całkowitej;
- 62% pacjentów z populacji „highly active”.

Inne leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) nie zostały zastosowane w trakcie 5 lat fazy przedłużonej badania CARE-MS II u:

- 88% pacjentów z populacji całkowitej;
- 97% pacjentów z populacji „highly active”.

Dodatkowy cykl leczenia ALEM został podany w całkowitej populacji badania CARE-MS II u:

- 28% pacjentów w 1. roku fazy przedłużonej;
- 15% pacjentów w 2. roku fazy przedłużonej;
- 2% pacjentów w 3. roku fazy przedłużonej;
- 2% pacjentów w 4 roku fazy przedłużonej;
- <1% pacjentów w 5. roku fazy przedłużonej.

**Tabela 24. Wyniki dotyczące skuteczności długookresowej ALEM z badania CARE-MS II**

Punkt końcowy	populacja	36 mies. (1. rok fazy przedłużonej)		48 mies. (2. rok fazy przedłużonej)		60 mies. (3. rok fazy przedłużonej)		72 mies. (4. rok fazy przedłużonej)		84 mies. (5. rok fazy przedłużonej)	
		N	wartość	N	wartość	N	wartość	N	wartość	N	wartość
ARR	całkowita	393	0,22	387	0,24	365	0,19	355	0,15	336	0,14
	highly active	92	0,12	92	0,20	89	0,23	bd	bd	bd	bd
Pacjenci wolni od rzutów MS (%)	całkowita	393	81	387	80	365	84	355	88	336	51
	highly active	92	93	92	80	89	81	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	populacja	36 mies. (1. rok fazy przedłużonej)		48 mies. (2. rok fazy przedłużonej)		60 mies. (3. rok fazy przedłużonej)		72 mies. (4. rok fazy przedłużonej)		84 mies. (5. rok fazy przedłużonej)	
		N	wartość	N	wartość	N	wartość	N	wartość	N	wartość
Pacjenci wolni od CDP-6 (%)	całkowita	bd	82	bd	77	bd	75	bd	72	bd	69
Pacjenci z CDI-6 (%)		bd	36	bd	41	bd	42	bd	43	bd	44
NEDA (%)	całkowita	361	53	336	55	326	58	304	60	bd	60
	highly active	85	54	81	52	79	54	bd	bd	bd	bd
Pacjenci wolni od aktywności klinicznej choroby (%)	całkowita	393	76	387	75	365	80	355	85	bd	85
	highly active	92	84	92	71	89	78	bd	bd	bd	bd
Pacjenci wolni od aktywności MRI choroby (%)	całkowita	361	68	336	70	326	68	304	69	bd	67
	highly active	85	65	81	67	79	70	bd	65	bd	bd

#### Wartość współczynnika ARR:

- w populacji całkowitej badania CARE-MS II wynosił: 0,22 w 1. roku fazy przedłużonej i stopniowo spadała do 0,14 w 5. roku fazy przedłużonej;
- w subpopulacji „highly active” badania CARE-MS II wynosił: 0,12 w 1. roku fazy przedłużonej i wzrósł do 0,23 w 3. roku fazy przedłużonej (brak wyników dla 4. i 5. roku fazy przedłużonej).

#### Odsetek pacjentów wolnych od rzutu MS:

- w populacji całkowitej badania CARE-MS II wynosił w 1. i 2. roku fazy przedłużonej ok 80%, w 3. i 4. roku fazy przedłużonej wzrastał do 84-88%, natomiast w 5. roku fazy przedłużonej spadł do 51%;
- w populacji „highly active” badania CARE-MS II wynosił odpowiednio: 93%, 80% i 81% w 1., 2. i 3. roku fazy przedłużonej (brak wyników dla 4 i 5 roku fazy przedłużonej).

Odsetek pacjentów wolnych od CDP-6 wynosił 82% w 1. roku fazy przedłużonej i stopniowo spadał do 69% w 5. roku fazy przedłużonej. Odsetek pacjentów z CDI-6 wynosił 36% w 1. roku fazy przedłużonej i stopniowo wzrastał do 44% w 5. roku fazy przedłużonej. Dla CDP-6 i CDI-6 nie przedstawiono oddzielnych wyników dla subpopulacji „highly active”.

#### Odsetek pacjentów bez żadnych objawów choroby (NEDA):

- w populacji całkowitej badania CARE-MS II wynosił 53% w 1. roku fazy przedłużonej i stopniowo wzrastał do 60% w 4. i 5. roku fazy przedłużonej;
- w subpopulacji „highly active” badania CARE-MS II wynosił 54% w 1. i 3. roku fazy przedłużonej oraz 52% w 2. roku fazy przedłużonej (brak wyników dla 4 i 5 roku fazy przedłużonej).

#### Odsetek pacjentów wolnych od aktywności klinicznej MS:

- w populacji całkowitej badania CARE-MS II wynosił 76% w 1. roku i 75% w 2. roku fazy przedłużonej, a następnie stopniowo wzrastał do 85% w 4. i 5. roku fazy przedłużonej;
- w subpopulacji „highly active” badania CARE-MS II wynosił 84% w 1. roku fazy przedłużonej, 71% w 2. roku fazy przedłużonej oraz 78% w 3. roku fazy przedłużonej (brak wyników dla 4 i 5 roku fazy przedłużonej).

#### Odsetek pacjentów wolnych od aktywności MRI MS:

- w populacji całkowitej badania CARE-MS II wynosił 67-70% w latach 1-5 fazy przedłużonej;

- w subpopulacji „highly active” badania CARE-MS II wynosił 65-70% w latach 1-4 fazy przedłużonej (brak wyników dla 5 roku fazy przedłużonej)

Wyniki długookresowej obserwacji pacjentów z badania CARE-MS II wskazują na utrzymywanie się u większości pacjentów efektów terapeutycznych ALEM zarówno w populacji ogólnej badania, jak i w subpopulacji „highly active”.

Poniżej przedstawiono opis wyników dla pacjentów którzy otrzymali 3 i 4 dawkę ALEM. Szczegółowe wyniki zamieszczono w Aneksie M AKL wnioskodawcy.



#### Wyniki badania kohortowego Kalincik 2017

„W badaniu Kalincik 2017 wpływ DMT na aktywność choroby i niepełnosprawność pacjentów z RRMS oceniano w ramach dwóch analiz:

- pierwszorzędowej, obejmującej wszystkich pacjentów,
- drugorzędowej, w której uwzględniono wyłącznie pacjentów z wysoką aktywnością choroby przed rozpoczęciem badania ( $\geq 2$  rzuty w poprzedzającym badanie roku lub  $\geq 3$  w ciągu ostatnich dwóch lat wraz ze wcześniejszymi rzutami choroby w trakcie leczenia).

#### Rzuty choroby

Wyniki analizy pierwszorzędowej badania Kalincik 2017 wskazują na istotną statystycznie korzyść ze stosowania alemtuzumabu w porównaniu do fingolimodu i IFN $\beta$ 1a sc w odniesieniu do ARR. W przypadku porównania alemtuzumabu z natalizumabem stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w ARR. W analizie pierwszorzędowej zaobserwowano istotnie statystycznie różnice w rocznej częstości występowania rzutów choroby w okresie 1–5 lat na korzyść alemtuzumabu względem fingolimodu we wszystkich latach oraz względem IFN $\beta$ 1a sc, we wszystkich punktach czasowych, za wyjątkiem 4. roku leczenia. Takiej zależności nie zaobserwowano dla porównania alemtuzumabu i natalizumabu.

Skumulowane ryzyko wystąpienia kolejnych rzutów w grupie alemtuzumabu było istotnie statystycznie niższe niż w grupie IFN $\beta$ 1a sc oraz porównywalne jak w przypadku fingolimodu i natalizumabu. Prawdopodobieństwo niewystąpienia kolejnego rzutu choroby było istotnie statystycznie wyższe w grupie leczonej alemtuzumabem niż w grupach otrzymujących fingolimod czy IFN $\beta$ 1a sc we wszystkich okresach obserwacji, podczas gdy w porównaniu z natalizumabem nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic. Raportowana przez autorów wartość p dla skumulowanego ryzyka wystąpienia pierwszego rzutu choroby w żadnym z porównań nie była istotna statystycznie.”

Wyniki analizy drugorzędowej dla pacjentów z wysoką aktywnością rzutową choroby potwierdziły istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania alemtuzumabu nad fingolimodem i IFN $\beta$ 1a sc oraz brak znamienych statystycznie różnic w stosunku do natalizumabu w zakresie ARR. W analizie drugorzędowej

wykazano również istotną statystycznie korzyść alemtuzumabu w porównaniu z fingolimodem i IFN $\beta$ 1a sc dla skumulowanego ryzyka pierwszego rzutu oraz nad IFN $\beta$ 1a sc dla skumulowanego ryzyka rzutu.

#### „Niepełnosprawność

W analizie pierwszorzędowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy alemtuzumabem a komparatorami w nasileniu niepełnosprawności w skali EDSS. Prawdopodobieństwo pozostania bez progresji niepełnosprawności było istotnie statystycznie niższe dla alemtuzumabu niż dla fingolimodu po 3 latach. Nie stwierdzono innych statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w pozostałych porównaniach dla tego punktu końcowego. Ponadto autorzy badania na podstawie wartości p dla skumulowanego ryzyka pierwszej progresji niepełnosprawności raportowali brak istotnych statystycznie różnic dla wszystkich porównań. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie poprawy niepełnosprawności, za wyjątkiem porównania alemtuzumabu względem natalizumabu po 4 latach oraz względem fingolimodu po 3 latach, wskazującą na mniejszą korzyść stosowania alemtuzumabu względem terapii alternatywnych. Wartość p dla parametru HR dla skumulowanego ryzyka pierwszej poprawy niepełnosprawności wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami we wszystkich porównaniach. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w skumulowanym ryzyku progresji niepełnosprawności pomiędzy alemtuzumabem a wszystkimi komparatorami oraz w skumulowanym prawdopodobieństwie poprawy niepełnosprawności, za wyjątkiem porównania mniejszej korzyści stosowania alemtuzumabu względem natalizumabu.”

W analizie drugorzędowej wykazano korzyść alemtuzumabu nad IFN $\beta$ 1a sc dla skumulowanego ryzyka progresji niepełnosprawności oraz skumulowanego prawdopodobieństwa pierwszej poprawy niepełnosprawności. Ponadto u pacjentów z wysoką aktywnością choroby w grupie alemtuzumabu w porównaniu do natalizumabu odnotowano mniejsze ryzyko pierwszej progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 12 mies. oraz mniejsze prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności w grupie potwierdzonej po 6 mies. W pozostałych porównaniach w analizie drugorzędowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.”

Szczegółowe wyniki badania Kalincik 2017 przedstawiono w rozdz. 9 AKL wnioskodawcy.

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Porównanie pośrednie ALEM vs. FNG i NAT

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa - porównanie pośrednie ALEM vs. FNG i NAT

Punkt końcowy	oceniany parametr	ALEM vs FNG [95% CI]	ALEM vs NAT [95% CI]
Utrata pacjentów ogółem	OR	0,50 [0,28; 0,90]	0,41 [0,20; 0,84]
Utrata pacjentów z powodu AE		0,23 [0,02; 3,78]	0,24 [0,01; 4,39]

W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego wykazano IS rzadszą utratę pacjentów ogółem na korzyść ALEM względem obu komparatorów:

- ALEM vs FNG – OR [95%CI] = 0,50 [0,28; 0,90];
- ALEM vs NAT – OR [95%CI] = 0,41 [0,20; 0,84].

Między porównywanymi technologiami nie wykazano IS różnic dla utraty pacjentów z powodu AE.

#### Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z ramion badań dotyczących ALEM, FNG i NAT.

Tabela 26. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z ramion dotyczących ALEM, FNG i NAT, pochodzących z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy.

Badanie	okres obserwacji (tyg.)	AE ogółem	SAE ogółem	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	AE prowadzące do przerwania leczenia	Zgony
		n/N (%)					
<b>ALEM*</b>							
CARE-MS II	104	428/435 (98)	85/435 (20)	20/436 (5)	2/436 (<1)	14/435 (3)	2/435 (<1)

Badanie	okres obserwacji (tyg.)	AE ogółem	SAE ogółem	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	AE prowadzące do przerwania leczenia	Zgony
		n/N (%)					
CARE-MS II highly active	104	103/103 (100)	17/103 (17)	bd	1/103 (1)	3/103 (3)	1/103 (1)
CARE-MS I	104	361/376 (96)	69/376 (18)	19/386 (5)	1/386 (<1)	5/376 (1)	1/376 (<1)
CAMMS223	156	108/108 (100)	24/108 (22)	21/113 (19)	2/108 (2)	2/108 (2)	1/108 (1)
<b>FNG*</b>							
GOLDEN	78	83/104 (80)	9/104 (9)	9/106 (9)	3/106 (3)	5/104 (5)	0/104 (0)
TRANSFORMS	52	369/429 (86)	30/429 (7)	33/431 (8)	9/431 (2)	24/429 (6)	0/429 (0)
FREEDOMS	104	401/425 (94)	43/425 (10)	56/425 (13)	13/425 (3)	32/425 (8)	0/425 (0)
FREEDOMS II	104	350/358 (98)	53/358 (15)	86/358 (24)	22/358 (6)	66/358 (18)	0/358 (0)
Japanese Phase II Study	26	52/57 (91)	3/57 (5)	9/57 (16)	6/57 (11)	3/57 (5)	0/57 (0)
<b>NAT*</b>							
AFFIRM	125	596/627 (95)	bd. (19)	52/627 (8)	15/627 (2)	bd. (3)	2/627 (<1)
Saida 2017	24	34/47 (72)	7/47 (15)	1/47 (2)	0/47 (0)	0/47 (0)	bd

\* Wyniki dla ALEM pochodzą z AKL wnioskodawcy, wyniki dla FNG i NAT odczytano z publikacji głównych poszczególnych badań.

W powyższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników z badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy z ramion aktywnie leczonych ALEM, FNG lub NAT:

- AE ogółem występowały u: 96-100% pacjentów leczonych ALEM, 79-98% pacjentów leczonych FNG oraz u 72-95% pacjentów leczonych NAT;
- SAE ogółem występowały u: 18-22% pacjentów leczonych ALEM, 5-15% pacjentów leczonych FNG oraz u 15-19% pacjentów leczonych NAT;
- utrata pacjentów z badania ogółem wynosiła: 5-19% wśród leczonych ALEM, 9-24% wśród leczonych FNG oraz 2-8% wśród leczonych NAT;
- utrata pacjentów z badania z powodu AE wynosiła: <1-2% wśród leczonych ALEM, 2-11% wśród leczonych FNG oraz 0-2% wśród leczonych NAT;
- AE prowadzące do przerwania leczenia występowały u: 1-3% pacjentów leczonych ALEM, 5-18% pacjentów leczonych FNG oraz u 0-3% pacjentów leczonych NAT;
- zgony wystąpiły u: ~1% pacjentów leczonych ALEM, 0% pacjentów leczonych FNG oraz u <1% pacjentów leczonych NAT. Żaden z raportowanych zgonów nie był powiązany ze stosowanym leczeniem.

Wyniki dla subpopulacji „highly active” są zbieżne z wynikami uzyskanymi dla ogólnej populacji badania CARE-MS II stosującej ALEM.

#### Długookresowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa ALEM z badania CARE-MS II

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla fazy przedłużonej badania CARE-MS II. Należy zwrócić uwagę, iż na początku fazy przedłużonej wszyscy pacjenci leczeni wcześniej w ramieniu komparatora IFNβ1a mogli przejść do ramienia ALEM i rozpocząć terapię wnioskowaną terapią.

**Tabela 27. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa długookresowego z badania CARE-MS II**

Punkt końcowy	36 mies. (1. rok fazy przedłużonej)		48 mies. (2. rok fazy przedłużonej)		60 mies. (3. rok fazy przedłużonej)		72 mies. (4. rok fazy przedłużonej)		84 mies. (5. rok fazy przedłużonej)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AE ogółem	412	83	387	81	367	80	357	77	336	62
SAE ogółem		10		15		10		9		10
zgony		0		0		0		0		<1
Infekcje ogółem		50		51		45		44		34



Punkt końcowy	36 mies. (1. rok fazy przedłużonej)		48 mies. (2. rok fazy przedłużonej)		60 mies. (3. rok fazy przedłużonej)		72 mies. (4. rok fazy przedłużonej)		84 mies. (5. rok fazy przedłużonej)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ciężkie infekcje ogółem		1		2		2		2		3
Zaburzenia tarczycy ogółem		17		5		3		4		2
Ciężkie zaburzenia tarczycy ogółem		3		1		0		<1		<1
Immunologiczna plamica małopłytkowa		<1		2		<1		<1		0
Nefropatie		0		0		0		0		<1
Nowotwory złośliwe		<1		0		0		<1		<1

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u 83% w 1. roku, a następnie spadały do 62% w 5. roku.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 10% w 1. roku, 15% w 2. roku, 10% w 3. roku, 9% w 4. roku oraz u 10% w 5. roku.

Zgony raportowano tylko w 5. roku fazy przedłużonej u <1% pacjentów.

Infekcje ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 50% w 1. roku, 51% w 2. roku, a następnie spadały do 34% w 5. roku.

Ciężkie infekcje ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 1% w 1. roku, 2% w 2.-4. roku oraz u 3% w 5. roku.

Zaburzenia tarczycy ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 17% w 1. roku, 5% w 2. roku, 3% w 3. roku, 4% w 4. roku oraz u 2% w 5. roku.

Ciężkie zaburzenia tarczycy ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 3% w 1. roku, 1% w 2. roku oraz u <1% w 4. i 5. roku (nie raportowano zdarzeń w 3. roku).

Immunologiczna plamica małopłytkowa wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: <1% w 1., 3. i 4. roku oraz u 2% w 2. roku (nie raportowano zdarzeń w 5. roku).

Nefropatie wystąpiły tylko w 5 roku fazy przedłużonej u <1% pacjentów;

Nowotwory złośliwe wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u <1% w 1., 4. oraz 5. roku (nie raportowano zdarzeń w 2. i 3. roku).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ALEM we wnioskowanym wskazaniu.

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lemtrada działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej (u  $\geq 20\%$  pacjentów) były: wysypka, ból głowy, gorączka i zakażenia dróg oddechowych.

Natomiast do działań występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą zaburzenia: zakażenie układu moczowego, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie wirusem półpaśca, limfopenia, leukopenia, choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, tachykardia, zaczerwienienie, nudności, pokrzywka, świąd, uogólniona wysypka, zmęczenie, dreszcze.

Natomiast do działań występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą zaburzenia: zapalenie żołądka i jelit, kandydoza jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha, zapalenie płuc, zakażenie pochwy,

limfadenopatia, immunologiczna plamica małopłytkowa, małopłytkowość, podwyższony poziom leukocytów, niedokrwistość, obniżony hematokryt, neutrofilia, podwyższony poziom eozynofili, zespół uwolnienia cytokin, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, wole, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw tarczycowym, bezsenność, lęk, depresja, nawrót stwardnienia rozsianego, zawroty głowy, niedoczulica, parestezja, drżenie, zaburzenia smaku, zapalenie spojówek, orbitopatia tarczycowa, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, bradykardia, kołatanie serca, niedociśnienie, nadciśnienie, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, czkawka, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, rumień, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi, białkomocz, krwiomocz, obfite krwawienia miesięczkowe, nieregularne krwawienia miesięczkowe, dyskomfort w klatce piersiowej, ból, obrzęk obwodowy, astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie, ból w miejscu infuzji, podwyższony poziom kreatyniny we krwi, podwyższony poziom limfocytów, obecność esterazy leukocytów w moczu, stłuczenia, reakcje związane z infuzją.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności z ChPL dotyczą m.in.:

- występowania chorób autoimmunologicznych: „Leczenie może skutkować wytworzeniem autoprzeciwciał i zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby autoimmunologicznej, w tym immunologicznej plamicy małopłytkowej (ang. immune thrombocytopenic purpura, ITP), chorób tarczycy lub, rzadziej, nefropatii (np. choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których wystąpiły wcześniej choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane, chociaż dostępne dane nie sugerują możliwości pogorszenia istniejących wcześniej stanów z autoagresji wskutek leczenia produktem leczniczym Lemtrada.”
- występowania reakcji związanych z infuzją: „U większości pacjentów leczonych produktem leczniczym Lemtrada w ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego w czasie podawania produktu leczniczego Lemtrada w dawce 12 mg i (lub) w ciągu 24 godzin po podaniu występowały reakcje związane z infuzją o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Częstość reakcji związanych z infuzją była najwyższa podczas pierwszego kursu leczenia. W trakcie całego okresu obserwacji, obejmującego też pacjentów otrzymujących dodatkowy kurs leczenia, do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały: ból głowy, wysypka, gorączka, nudności, pokrzywka, świąd, bezsenność, dreszcze, zaczerwienienie, zmęczenie, duszność, zaburzenia smaku, dyskomfort w klatce piersiowej, uogólniona wysypka, tachykardia, bradykardia, niestrawność, zawroty głowy i ból. Poważne reakcje wystąpiły u 3% pacjentów i obejmowały przypadki bólu głowy, gorączki, pokrzywki, tachykardii, migotania przedsionków, nudności, dyskomfortu w klatce piersiowej i niedociśnienia. Objawy kliniczne reakcji anafilaktycznych mogą wydawać się podobne do objawów klinicznych reakcji związanych z infuzją, jednak charakteryzują się wyższym stopniem ciężkości i mogą zagrażać życiu. Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadziej niż reakcje związane z infuzją. W celu złagodzenia reakcji związanych z infuzją zaleca się stosowanie premedykacji”;
- występowania zakażeń: „W trwających przez maksymalnie 2 lata badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących stwardnienia rozsianego, zakażenia wystąpiły u 71% pacjentów leczonych produktem leczniczym Lemtrada w dawce 12 mg i u 53% pacjentów leczonych podawanym podskórnym interferonem beta-1a [IFNB 1a] (44 mikrogramy 3 razy w tygodniu). Zakażenia te miały przeważnie nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Zakażenia, które występowały częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lemtrada niż u pacjentów leczonych IFNB 1a, obejmowały zapalenie nosogardzieli, zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, grypę i zapalenie oskrzeli. W ramach badań klinicznych z udziałem grupy kontrolnej dotyczących stwardnienia rozsianego ciężkie zakażenia wystąpiły u 2,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Lemtrada i u 1% pacjentów leczonych IFNB-1a. Zakażenia o ciężkim przebiegu stwierdzone w grupie leczonej produktem leczniczym Lemtrada obejmowały: zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, półpasiec i zakażenia w obrębie zębów. Czas trwania zakażeń był zazwyczaj standardowy, a objawy ustępowały po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia”;
- występowania nowotworów złośliwych: „Tak jak w przypadku innych terapii immunomodulacyjnych, rozpoczynając podanie produktu leczniczego Lemtrada, należy zachować ostrożność u pacjentów z występującym wcześniej i (lub) aktywnym nowotworem złośliwym. Obecnie nie wiadomo, czy produkt leczniczy Lemtrada zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych tarczycy, jednak sama tylko autoimmunologiczna choroba tarczycy może być czynnikiem ryzyka nowotworów złośliwych tarczycy”.

Kobiety w wieku rozrodczym podczas kursu leczenia produktem leczniczym Lemtrada i przez 4 miesiące po jego zakończeniu powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. „Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Lemtrada u kobiet w okresie ciąży. Produkt leczniczy Lemtrada może być podawany w czasie ciąży jedynie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. (...) Nie wiadomo, czy alemtuzumab przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka

karmionego piersią. Z tego powodu należy przerwać karmienie piersią na czas trwania każdego kursu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA oraz na 4 miesiące po ostatniej infuzji w każdym kursie. Jednak korzyści wynikające z nabycia odporności wraz z mlekiem matki mogą przeważać nad ryzykiem potencjalnej ekspozycji na alemtuzumab u dziecka karmionego piersią”.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Lemtrada na stronach: URPL, EMA, FDA, MHRA.

„Na stronie FDA odnaleziono jedną informację z 2011 r. dotyczącą wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej u trzech pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym nad alemtuzumabem w leczeniu MS. Powyższe zagrożenie zostało uwzględnione w aktualnej ChPL dla produktu leczniczego Lemtrada.”

Na stronach agencji URPL, MHRA oraz EMA nie odnaleziono żadnych dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania ALEM u pacjentów z MS.

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji, przeprowadzonego w dniu 03.09.2018 r., nie odnaleziono żadnych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ALEM, innych niż zawarte w AKL wnioskodawcy.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC dla ALEM vs. FNG i NAT. Dodatkowo przedstawiono również wyniki z badania CARE-MS II porównującego ALEM vs. IFN $\beta$ 1a sc. u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii RRMS.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z właściwymi komparatorami. Wnioskowanie o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie terapii ALEM w porównaniu z komparatorami na podstawie wyników przedstawionego porównania pośredniego obarczone jest dużą niepewnością (uwzględniono szerszą populację pacjentów niż wnioskowana).

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono również szczegółowych danych dotyczących przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC. Brakuje wyników pośrednich – nie przedstawiono cząstkowych wyników porównania pośredniego dla wszystkich uwzględnionych w MTC interwencji względem ALEM, FNG i NAT.

W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego ALEM vs. FNG i NAT wykazano IS różnicę dotyczącą skuteczności dla porównania ALEM vs. FNG w ARR, odsetku pacjentów wolnych od rzutu MS, CDP-3 i CDP-6 na korzyść ocenianej terapii. Natomiast dla porównania ALEM vs. NAT wykazano różnicę IS w odsetku pacjentów wolnych od rzutu MS na korzyść ocenianej terapii. W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano IS rzadszą utratę pacjentów ogółem na korzyść ALEM względem obu komparatorów.

W badaniu CARE-MS II w ramach analizy post-hoc wydzielono subpopulację „highly active”, która jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Wyniki dotyczące tej podgrupy są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogólnej badania CARE-MS II i potwierdzają większą skuteczność ALEM vs. IFN $\beta$ 1a. Należy pamiętać, że IFN $\beta$ 1a nie jest właściwym komparatorem dla ALEM (refundowany jako lek I linii).

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono także wyszukiwanie opracowań wtórnych. Odnaleziono 12 opracowań wtórnych: [redacted], Tramacere 2015, Zintzaras 2012, Fogarty 2016, Wingerchuck 2014, Merkel 2017, Torkildsen 2016, Mendes 2016, Siddiqui 2017, Weideman 2017, Hamidi 2018, Tran 2013, ramach których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa m.in. ALEM w leczeniu RRMS. Żaden z przeglądów nie był dedykowany wyłącznie wnioskowanej technologii lekowej. W 1 opracowaniu wskazano, iż ALEM jest najbardziej skuteczną terapią w porównaniu z pozostałymi rodzajami DMT (Hamidi 2018). W 5 przeglądach wymieniono ALEM jako jedną z najbardziej skutecznych opcji terapeutycznych u pacjentów z RRMS (Fogarty 2016, Tramacere 2015, Tran 2013, Torkildsen 2016 – w II linii i RES-RRMS, Weideman 2017 – tylko w początkowych stadiach RRMS).

Wiarygodność przeglądów została oceniona w skali AMSTAR na:

- wysoką dla 1 przeglądu: Tramacere 2015;
- niską dla 3 przeglądów: Hamidi 2018, [redacted], Tran 2013
- krytycznie niską dla 8 przeglądów: Fogarty 2016, Mendes 2016, Merkel 2017, Siddiqui 2017, Torkildsen 2016, Weideman 2017, Wingerchuck 2014, Zintzaras 2012.

## 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

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) była „ocena opłacalności alemtuzumabu (preparat Lemtrada) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pacjentów z rozpoznaną rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*), po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”.

Jako podstawowe komparatory dla alemtuzumabu przyjęto fingolimod (FNG) i natalizumab (NAT), stosowane bez ograniczeń czasowych. W ramach dodatkowej analizy uwzględniono stosowanie NAT przez okres maksymalnie 60 miesięcy oraz najlepsze możliwe leczenie (BSC, ang. *best standard care*) jako komparator dla wnioskowanej technologii. Wraz z publikacją obwieszczenia MZ z dnia 29.06.2018 r. aktualnego na 1.05.2018 r. ograniczenie czasu stosowania dla NAT zostało zniesione, w związku z tym w niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dla tego wariantu analizy.

W AE wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W uzasadnieniu wnioskodawca wskazał, iż na podstawie przeprowadzonego w analizie klinicznej wnioskodawcy porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami (FNG, NAT).

Analizę przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i wspólnej (NFZ i pacjenta). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej, „uwzględniającej m.in. koszty utraconej produktywności oraz koszty dodatkowej opieki nad pacjentem”.

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 lat).

Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu „*Global Franchise Cost-Effectiveness Model in Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*”, dostosowanego do warunków polskich w zakresie [redacted], perspektyw, prognozy opłacalności, maksymalnego czasu trwania leczenia komparatorem. Zmodyfikowano także arkusze z danymi oraz arkusze obliczeniowe w celu uwzględnienia najaktualniejszych danych dla części parametrów, a także dodano możliwości wyboru danych dla wszystkich parametrów modelu. Model skonstruowano w programie Microsoft Office Excel. Ma on strukturę kohortowego modelu Markowa, w którym długość jednego cyklu wynosi rok.

W modelu uwzględniono 21 stanów zdrowia, opierających się na stopniu niepełnosprawności pacjentów, mierzonej w skali EDSS (wartości od 0 – oznaczające prawidłowe badanie neurologiczne, do 10 – oznaczające zgon):

- 20 stanów zdrowia:
  - 10 stanów w postaci RRMS (EDSS od 0 do 9),
  - 10 stanów w postaci SPMS (EDSS od 0 do 9),
- zgon.

„Każdy ze stanów modelu posiada przypisane odpowiadające mu koszty oraz użyteczności stanów zdrowia.”

W chwili rozpoczęcia modelowania, pacjent przypisywany jest do postaci RRMS i trafia do jednego ze stanów EDSS, następnie „w kolejnych cyklach pacjent w danym stanie zdrowia może:

- pozostać w obecnym stanie zdrowia,
- przejść do stanu opisującego wyższy poziom niepełnosprawności (postacie RRMA i SPMS), co oznacza progresję choroby w obrębie jednej postaci choroby,

- przejść do stanu opisującego niższy poziom niepełnosprawności (tylko postać RRMS), co oznacza poprawę stanu zdrowia,
- przejść z postaci RRMS do SPMS choroby. Dodatkowo w takiej sytuacji ma miejsce progresja niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS o 1 punkt (za wyjątkiem sytuacji, gdy przejście do SPMS następuje ze stanu EDSS 9),
- przejść do stanu pochłaniającego „zgon”.

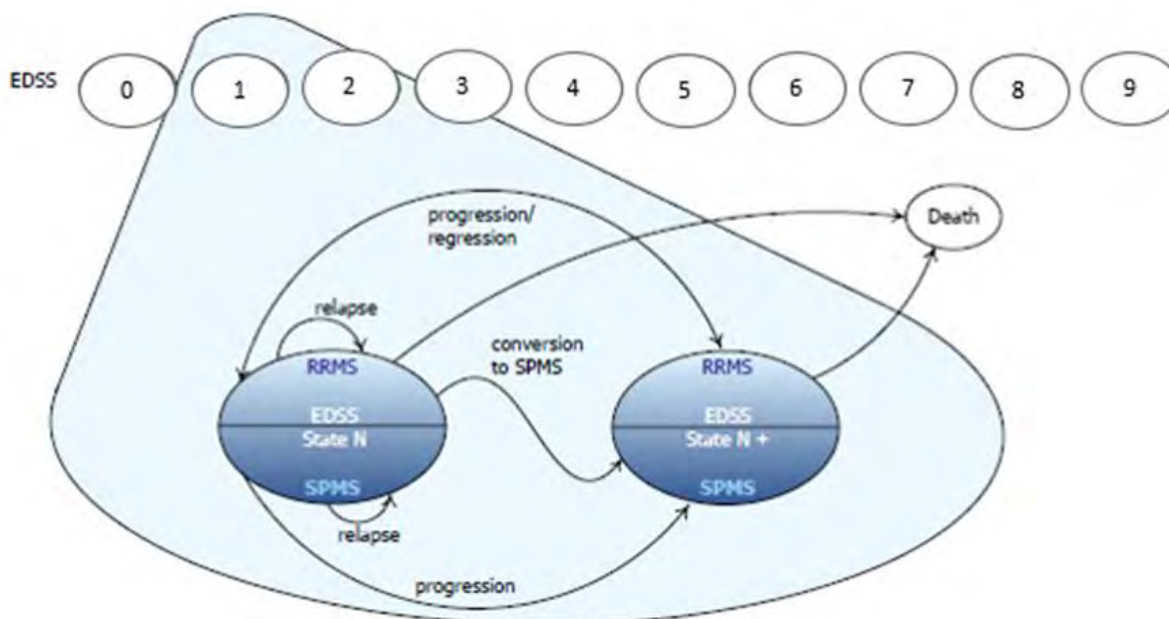
W modelu założono brak możliwości przejścia z postaci SPMS do postaci RRMS oraz regresji niepełnosprawności w stanach w postaci SPMS. W każdej postaci i stanie (poza stanem „zgon”) założono możliwość wystąpienia rzutu choroby (spadek użyteczności, dodatkowe koszty leczenia). Wyróżniono 2 typy rzutów: wymagające i niewymagające hospitalizacji. „Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia w modelu oraz średnia roczna liczba rzutów zostały wyznaczone dla naturalnego przebiegu choroby. Wpływ terapii na progresję choroby oraz zmniejszenie się liczby rzutów zostały uwzględnione poprzez zastosowanie do wyznaczonych parametrów naturalnego przebiegu choroby współczynników hazardu / ryzyka dla poszczególnych interwencji względem placebo.”

Założono, iż jedynie u pacjentów z postacią RRMS można stosować leki modyfikujące przebieg choroby (DMT). W przypadku przejścia z postaci RRMS do SPMS, terapia DMT zostaje przerwana i stosowane jest jedynie BSC. „Program lekowy nie wyklucza możliwości zastosowania innego leku w przypadku konieczności przerwania terapii. Jednakże w analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości stosowania kolejnych linii terapii po przerwaniu leczenia.” Takie podejście wnioskodawca uzasadnił brakiem jednoznacznych zasad postępowania z pacjentem, niewystarczającymi danymi pozwalającymi na wiarygodne określenie skuteczności kolejnych leków stosowanych w sekwencji leczenia oraz niepewnością związaną z modelowaniem sekwencji terapii, a także trudnościami z przeprowadzeniem walidacji porównawczej między modelami.

Ponadto, w modelu uwzględniono możliwość wystąpienia działań niepożądanych (DN) związanych z terapią DMT. Wnioskodawca wskazał, iż „zarówno natalizumab jak i fingolimod zwiększają ogólne ryzyko występowania działań niepożądanych”. Jednakże ostatecznie w analizie uwzględniono jedynie DN występujące podczas stosowania ALEM oraz występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) w trakcie podawania NAT (chwilowy spadek użyteczności, wysokie koszty leczenia), poprzez „przypisanie odpowiednich prawdopodobieństw wystąpienia działań niepożądanych dla każdej terapii”. Pozostałe DN związane z leczeniem FNG lub NAT zostały w modelu pominięte.

„W każdym cyklu modelu może nastąpić przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych lub brak skuteczności. Ponadto, terapia jest przerywana w momencie przejścia do postaci SPMS choroby. Nie ma możliwości wznowienia leczenia w kolejnych cyklach.”

Na rysunku poniżej przedstawiono uproszczony schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy (na podstawie AE wnioskodawcy)

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dane dotyczące skuteczności klinicznej poszczególnych interwencji (wpływ na utrwaloną progresję niesprawności oraz roczne wskaźniki rzutów choroby) zaczerpnięto z przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej (MTC). „Wartości parametrów określających naturalny przebieg choroby (w sytuacji braku leczenia immunomodulującego) przyjęto na podstawie danych z odnalezionych badań i rejestrów (...)”.

Założono, iż w każdym rocznym cyklu mogą wystąpić rzuty choroby, a ich częstotliwość jest uzależniona od stopnia zaawansowania choroby, określonego w skali EDSS.

W modelu uwzględniono możliwość przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub braku skuteczności zastosowanej terapii, dotyczy to wyłącznie fingolimodu i natalizumabu. W odniesieniu do ALEM, wnioskodawca założył, iż „wszyscy pacjenci otrzymują dwa cykle leczenia (o ile w pierwszym roku nie nastąpi zgon lub progresja do postaci SPMS choroby)”. „Dane w zakresie bezpieczeństwa alemtuzumabu (występowanie działań niepożądanych) określono na podstawie danych z badań klinicznych CARE-MS I i II (dane z 2-letniej fazy randomizowanej oraz 5-letnie z fazy *extension*) odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej”. Na podstawie danych z badań CARE-MS I i CARE-MS II określono odsetki pacjentów leczonych ALEM, którym będą podane więcej niż dwa cykle leczenia lub inne leki DMT. „Na podstawie długoterminowych danych z rejestrów określono ryzyko wystąpienia PML w terapii natalizumabem. Ponadto dla obu komparatorów wyznaczono prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn niż progresja do postaci SPMS choroby.” Założono, iż w przypadku, gdy leczenie nie zostanie przerwane, „uzyskany efekt terapeutyczny jest stały w czasie”.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (DMT),
- koszty premedykacji (w terapii alemtuzumabem),
- koszty podania leków, monitorowania terapii oraz diagnostyki,
- koszty niepełnosprawności,
- koszty leczenia rzutów choroby,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Cenę [ ] dla ocenianej technologii lekowej otrzymano od wnioskodawcy. Koszty fingolimodu (Gilenya) i natalizumabu (Tysabri) oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych ([ ]) oraz komunikatów DGL ([ ]). Wnioskodawca przeanalizował komunikaty DGL za cały rok 2017: „cena preparatu Gilenya w roku 2017 utrzymywała się na stałym poziomie, natomiast w przypadku preparatu Tysabri mogła mieć miejsce obniżka ceny leku”. W związku z tym, dla obu leków wnioskodawca wykorzystał dane wyłącznie za grudzień 2017 roku.

Na podstawie długoterminowych danych z badań CARE MS, uwzględniono również koszt dodatkowej terapii DMT dla części pacjentów stosujących alemtuzumab powyżej 2 lat. W badaniach tych w ramach dodatkowej terapii DMT pacjenci stosowali: fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b, natalizumab, rytuksymab lub teryflunomid. W AE wnioskodawcy uwzględniono stosowanie: fingolimodu, natalizumabu oraz leków z programu lekowego B.29. Natomiast założono, iż pacjenci nie będą stosować rytuksymabu (*rytuksymab aktualnie nie jest w Polsce refundowany we wnioskowanym wskazaniu – komentarz analityków Agencji*). Przyjęto założenie, iż chory zużywa 13 opakowań leków DMT rocznie. Również z badań CARE MS zaczerpnięto dane dotyczące odsetków pacjentów, którzy stosowali poszczególne dodatkowe DMT. Odsetek pacjentów wymagających stosowania dodatkowych DMT oszacowano na [ ] (wskazano, iż jest to średnia z danych dla 3., 4., i 5. roku z badań CARE MS). Ceny leków z PL B.29 oszacowano na podstawie danych z komunikatów DGL lub na podstawie wykazu leków refundowanych ([ ]).

„Zgodnie z ChPL dla alemtuzumabu dla każdego kursu leczenia wymagane jest stosowanie premedykacji” obejmującej doustną profilaktykę zakażenia wirusem herpes, podawanie kortykosteroidów przez wszystkie 3 pierwsze dni każdego kursu leczenia, ponadto, „dodatkowo można rozważyć użycie leków przeciwhistaminowych i(lub) przeciwgorączkowych”. W analizie wnioskodawcy uwzględniono, w ramach terapii alemtuzumabem, podawanie wszystkim pacjentom acyklowiru (profilaktyka zakażeń wirusem herpes) i metyloprednizolonu (kortykosteroidy) – założono schematy dawkowania zgodne z ChPL tych leków oraz schematami z badań klinicznych. [ ]

..... Natomiast nie uwzględniono kosztów leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych, wnioskodawca pominął je ze względu na niewielki wpływ na wyniki analizy.

W odniesieniu do kosztów związanych z rzutem choroby, „w celu uwzględnienia dodatkowego kosztu z perspektywy społecznej wykorzystano wyniki opracowania Selmaj 2017”.

„W analizie przyjęto, że podanie ALEM związane jest z hospitalizacją pacjenta na czas podania leku (5 dni w pierwszym oraz 3 dni w kolejnych cyklach).” Przyjęto, że koszt związany z podawaniem fingolimodu dotyczy wyłącznie pacjentów rozpoczynających leczenie (ze względu na konieczność szczegółowego monitorowania stanu zdrowia przez co najmniej 6 h). Natomiast NAT podawany jest we wlewie dożylnym, co wiąże się z koniecznością dwu godzinnego monitorowania pacjenta (przez 1 godzinę trwania wlewu oraz przez kolejną godzinę po zakończeniu wlewu). W odniesieniu do fingolimodu i natalizumabu „w obliczeniach przyjęto, że koszt podania leków jest zgodny z wyceną odpowiednich procedur z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). W wariantach podstawowym analiz przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjentów leczonych za pomocą FNG i NAT odbywa się w warunkach szpitalnych.” W tabeli poniżej przedstawiono koszty jednostkowe dla procedur związanych z podawaniem leków w ramach programów lekowych, które uwzględniono w AE wnioskodawcy. Przyjęto, iż cena punktu rozliczeniowego wynosi 1,00 PLN.

**Tabela 28. Koszty jednostkowe za osobodzień związane z podaniem leków w programie lekowym zastosowane w modelu wnioskodawcy**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

W analizie wnioskodawcy założono, że koszty diagnostyki i monitorowania stanu zdrowia będą rozliczane w ramach ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym. Uwzględniono koszty z katalogu NFZ, w którym koszty dla obu obowiązujących PL B.29. i B.46. są jednakowe niezależnie od stosowanego leczenia. W związku z tym założono, że koszty jednostkowe diagnostyki i monitorowania pacjentów stosujących ALEM również będą jednakowe i rozliczane proporcjonalnie do czasu leczenia pacjenta w programie. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty jednostkowe związane z diagnostyką i monitorowaniem terapii w ramach PL.

**Tabela 29. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punktowy)
5.08.08.0000036	diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 297,92
5.08.08.0000053	diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 297,92

Założono, że pacjenci stosujący ALEM będą monitorowani przez 5 lat od rozpoczęcia leczenia, a w przypadku konieczności podania dodatkowych kursów leczenia lub dodatkowych DMT czas ten ulegnie wydłużeniu. W modelu wnioskodawcy przyjęto założenie, że koszt monitorowania terapii ALEM naliczany jest w ciągu całego życia pacjenta. W przypadku FNG i NAT, założono, że ocena skuteczności leczenia dokonywana jest co 12 miesięcy. „W obliczeniach analizy dla pacjentów leczonych FNG lub NAT oraz którzy nie przerwą leczenia w danym roku na początku rocznego cyklu naliczany jest pełny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia. Natomiast dla pacjentów, którzy przerwą terapię naliczana jest połowa tego kosztu, co może prowadzić do nieznacznego niedoszacowania kosztu diagnostyki i monitorowania w warunkach polskich dla uwzględnionych w analizie komparatorów.”

Koszty niepełnosprawności zaczerpnięto z badania Selmaj 2017, które „jest częścią międzynarodowego badania retrospektywnego Kobelt 2017, w ramach którego zebrano dane dotyczące charakterystyki pacjentów, zużycia zasobów, zdolności do pracy a także oceniono jakość życia chorych z SM w poszczególnych krajach. W polskiej części badania zebrano dane w grupie 411 chorych.” Dodatkowo, w celu uaktualnienia cen w obliczeniach wykorzystano „dane opublikowane przez GUS wartości wskaźnika cen towarów i usług (ogółem i związanych ze zdrowiem) oraz przeciętnych wynagrodzeń w Polsce”. Szczegółowy opis dotyczący uwzględnionych kosztów niepełnosprawności znajduje się w rozdz. 3.7.5. AE wnioskodawcy.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono schemat leczenia rzutów SM zgodny z zaleceniami PTN: dożylnie podanie metyloprednizolonu, a w przypadku łagodniejszych rzutów: doustne podanie prednizonu lub metyloprednizolonu. Założono, że dożylnie podanie leku odbędzie się w warunkach hospitalizacji, natomiast „leczenie rzutu SM niewymagającego hospitalizacji związane jest z koniecznością jednej dodatkowej wizyty lekarskiej, która rozliczona będzie jako wizyta specjalistyczna 1-go typu”.

**Tabela 30. Koszt leczenia rzutu choroby niewymagającego hospitalizacji – koszt wizyty lekarskiej specjalistycznej 1-go typu**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł	33,00 zł

„W obliczeniach analizy przyjęto, że leczenie rzutu SM w ramach hospitalizacji rozliczone jest w ramach katalogu JGP w grupie A36 „Choroby demielinizacyjne” (do 17 dni).”

**Tabela 31. Koszt leczenia rzutu choroby wymagającego hospitalizacji**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt NFZ
A36	Choroby demielinizacyjne	3 786	1,00 zł	3 786 zł

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia następujących działań niepożądanych:

- zaburzeń tarczycy – leczenie obejmuje podawanie hormonów tarczycy „dostępnych dla pacjentów w ramach wykazu leków refundowanych i finansowanych w grupie limitowej 83.0 – *Hormony tarczycy – lewotroksyna do stosowania doustnego*. Ponadto w ciągu roku wymagane będą 4 wizyty monitorujące stan zdrowia chorego, które będą rozliczone w ramach AOS jako W 12 *świadczenie specjalistyczne 2-go typu* (kod: 5.30.00.0000012)”;
- pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) – schemat leczenia zaczerpnięto z badania CARE-MS II, obejmuje on podawanie:
  - kortykosteroidów (deksametazon lub metoloprednizon), których podanie „wymaga dwóch wizyt specjalistycznych: pierwsza związana z diagnostyką oraz druga wizyta kontrolna po zakończeniu leczenia. Wizyty te będą rozliczone w ramach AOS jako W 12 *świadczenie specjalistyczne 2-go typu* (kod: 5.30.00.0000012)”;
  - dożylnie immunoglobulin odbywające się w warunkach szpitalnych i „rozliczone za pomocą świadczenia *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin* (kod: 5.52.01.0001464). Koszt immunoglobulin przyjęto zgodnie z wyceną procedury *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* (kod: 5.53.01.0001401)”;
- infekcji wirusem Herpes – dodatkowe podanie acyklowiru, „przyjęto, że rozpoczęcie leczenia wymaga jednej wizyty specjalistycznej związanej z diagnostyką oraz wydaniem leku, która będzie rozliczone w ramach AOS jako W 12 *świadczenie specjalistyczne 2-go typu* (kod: 5.30.00.0000012)”;
- postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) – mogąca wystąpić u pacjentów stosujących NAT, leczenie obejmuje usunięcie z organizmu natalizumabu za pomocą wymiany osocza w zabiegu plazmaferezy – „koszt zabiegu plazmaferezy zaczerpnięto z katalogu produktów do sumowania dołączonego do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ”.

Szczegółowy opis dotyczący uwzględnionych kosztów leczenia działań niepożądanych znajduje się w rozdz. 3.7.7. AE wnioskodawcy.

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania wnioskodawcy. W publikacjach przedstawiono pełny zestaw danych dla wszystkich stanów EDSS. W analizie podstawowej do oszacowania wartości użyteczności wykorzystano dane z publikacji Selmaj 2017 oraz z brytyjskiej publikacji Orme 2007, w których wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. „Uwzględniono użyteczności zależne od poziomu niepełnosprawności w skali EDSS oraz postaci SM (RRMS lub SPMS) oraz spadki użyteczności związane z występowaniem rzutów choroby.” „Dodatkowo w analizie uwzględniono: możliwość spadku jakości życia związanego z występowaniem działań niepożądanych”. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla alemtuzumabu NICE 2013 oraz



z analizy ekonomicznej NICE 2016 dla daklizumabu (wyłącznie w odniesieniu do czasu trwania spadku jakości życia w przypadku wystąpienia PML).

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

**Tabela 32. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	Źródło
CHB Lemtrada (alemtuzumab)		wniosek refundacyjny
CHB Gilenya (fingolimod)	7 128,89 / 6 185,83 PLN*	OMZ 26.02.2018 / DGL XII.2017
CHB Tysabri (natalizumab)	6 686,06 / 5 139,39 PLN*	
Progresja EDSS w RRMS	Tabela 12., AE wnioskodawcy	rejestr British Columbia (Palace 2014)
Progresja z RRMS do SPMS	Tabela 17., AE wnioskodawcy	rejestr London Ontario, metoda jak w innych analizach ekonomicznych
Progresja EDSS w SPMS	Tabela 18., AE wnioskodawcy	rejestr London Ontario
Rzuty choroby w naturalnym przebiegu choroby - ARR	Tabela 23., AE wnioskodawcy	Patzold 1982
Śmiertelność – wartość współczynnika śmiertelności SMR (ang. standardized mortality ratio)	EDSS 0: 1,000 EDSS 1: 1,432 EDSS 2: 1,600 EDSS 3: 1,637 EDSS 4: 1,674 EDSS 5: 1,842 EDSS 6: 2,273 EDSS 7: 3,097 EDSS 8: 4,447 EDSS 9: 6,454	Pakorski 1997
Efektywność terapii	średnie wartości współczynników RR dla CDP-6, tabele: 27., 28., 30., 34., 37. AE wnioskodawcy	AKL wnioskodawcy
Użyteczności stanów zdrowia EDSS	Tabela 45., AE wnioskodawcy	Selmaj 2017, Orme 2007
Spadek użyteczności dla rzutu SM	spadek użyteczności: 0,071 czas trwania: 1,51 miesiąca utrata użyteczności podczas rzutu: 0,009	Orme 2007
Roczny koszt dodatkowej terapii DMT pacjentów leczonych alemtuzumabem	całkowity koszt: [redacted] odsetek pacjentów z dodatkową terapią DMT: [redacted]	Komunikat DGL, wykaz leków refundowanych, badanie CARE MS I i II, założenia
Koszt niepełnosprawności	Tabela 75., AE wnioskodawcy	Selmaj 2017
Koszt leczenia rzutów	średnia z kosztu rzutów niewymagającego i wymagającego leczenia, Tabela 80. AE wnioskodawcy	Sejmaj 2017, Raport AOTM 2007, założenie
Podanie leków	Tabele 60. i 61., AE wnioskodawcy	ChPL Lemtrada, ChPL Gilenya, ChPL Tysabri, założenie

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej w 50-letnim horyzoncie czasowym**

Parametr	[redacted]		
	ALEM	FNG	NAT
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr			
	ALEM	FNG	NAT
Efekt inkrementalny [QALY]	-		
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]	-		
ICUR [zł/QALY]	-		
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]	-		
ICUR [zł/QALY]	-		
<b>Perspektywa społeczna</b>			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]	-		
ICUR [zł/QALY]	-		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie alemtuzumabu w miejsce fingolimodu, a także w miejsce natalizumabu jest [redacted]. W odniesieniu do obu porównań (ALEM vs. FNG oraz ALEM vs. NAT) alemtuzumab jest [redacted] we wszystkich rozpatrywanych perspektywach i [redacted].

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:
  - [redacted] dla porównania ALEM z FNG,
  - [redacted] dla porównania ALEM z NAT,
- z perspektywy wspólnej:
  - [redacted] dla porównania ALEM z FNG,
  - [redacted] dla porównania ALEM z NAT,
- z perspektywy społecznej:
  - [redacted] dla porównania ALEM z FNG,
  - [redacted] dla porównania ALEM z NAT.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto produktu Lemtrada.

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ALEM nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (tj. natalizumabem lub fingolimodem). W analizie wnioskodawcy uwzględniono RCT, w których porównywano ocenianą technologię z IFNβ1a (lek I rzutu w SM, finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29.).

Wnioskodawca wyznaczył cenę maksymalną zgodnie z zapisami art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji: wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, oszacowano cenę zbytu netto leku Lemtrada, przy której współczynnik CUR tej technologii nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR technologii opcjonalnych.

<sup>1</sup> 134 514 zł/QALY

**Tabela 34. Ceny maksymalne dla alemtuzumabu oszacowane przez wnioskodawcę**

Komparator	Cena maksymalna dla ALEM wynikająca z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych [PLN]	Cena maksymalna dla ALEM wynikająca z art. 13 ust.3 ustawy o refundacji [PLN]
<b>Perspektywa NFZ</b>		
FNG		
<b>Perspektywa wspólna</b>		
FNG ( NAT)		
<b>Perspektywa społeczna</b>		
NAT		

Oszacowane ceny są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto produktu Lemtrada.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- horyzont czasowy;
- brak dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych;
- progresję EDSS w RRMS na podstawie London Ontario i: badania TEMSO i TOWER, badania AFFIRM (RES) oraz badania AFFIRM (ITT);
- progresję z RRMS do SPMS na podstawie London Ontario – metodą zastosowaną w oryginalnym modelu;
- progresję EDSS w SPMS na podstawie rejestru British Columbia;
- rzuty choroby w naturalnym przebiegu choroby na podstawie badania Held 2005;
- śmiertelność bezpośrednio na podstawie danych z publikacji Pokorski 1997;
- efektywność terapii – średnią progresję niepełnosprawności: minimalną dla ALEM, maksymalną dla ALEM, minimalną dla komparatora, maksymalną dla komparatora, równą dla ALEM i NAT (dane zaczerpnięto z AKL, z porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę dla CPD utrzymującego się przez 3 lub 6 miesięcy);
- efektywność terapii – średnie rzuty choroby: minimalne dla ALEM, maksymalne dla ALEM, minimalne dla komparatora, maksymalne dla komparatora (dane zaczerpnięto z AKL wnioskodawcy, z przeprowadzonego porównania pośredniego dla punktu końcowego ARR: przyjmowano na podstawie danych z przedziałów ufności odpowiednio minimalne lub maksymalną skuteczność ALEM lub komparatorów);
- nieuwzględnienie przerwania leczenia FNG i NAT (założenie);
- uwzględnienie efektu zaniku skuteczności dla ALEM (założenie: przyjęto zmniejszenie się skuteczności ALEM o 25% w latach 6-9 oraz o 50% od 10 roku terapii, dla komparatorów założono utrzymywanie się efektu terapeutycznego);
- użyteczności stanów zdrowia EDSS: wyłącznie na podstawie Selmaj 2017 lub wyłącznie na podstawie Orme 2007;
- spadek użyteczności dla rzutu SM: na podstawie Maurer 2016 lub na podstawie Prosser 2004 (testowano wyłącznie dla perspektywy społecznej);
- w perspektywie społecznej uwzględnienie jakości życia opiekunów (spadek użyteczności stanów zdrowia opiekunów pacjentów z SM zaczerpnięto z brytyjskiego badania UK MS Survey, „w ramach którego oceniono zużycie zasobów chorych z SM, w zakresie czasu, w którym dla chorego potrzebna jest pomoc opiekuna w ciągu dnia”;
- koszt niepełnosprawności na podstawie Szmurło 2014;
- koszt leczenia rzutów SM: założenie, iż wszystkie rzuty wymagają hospitalizacji lub założenie, że żaden rzut nie wymaga hospitalizacji;
- uwzględnienie niższego kosztu podania ALEM i wyższego kosztu podania FNG.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.2. AE wnioskodawcy.

Dodatkowo, w AE wnioskodawcy przeprowadzono porównanie z BSC (ang. *best standard care*). W uzasadnieniu takiego podejścia, wnioskodawca wskazuje, iż „zgodnie z treścią programu lekowego B.46., w przypadku stwierdzenia braku skuteczności lub ze względu na bezpieczeństwo chorego dopuszcza się w ramach programu zmianę leku na inny”. Wnioskodawca wskazuje też, że BSC jest leczeniem „jakie będzie stosowane przez pacjentów: zmieniających leczenie natalizumabem / fingolimodem z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych bądź zmieniających leczenie natalizumabem po 60 miesiącach terapii (o ile zostanie utrzymane administracyjne ograniczenie dla czasu trwania leczenia)” (*ograniczenie to nie obowiązuje – komentarz analityków Agencji*). Testowanie tego dodatkowego wariantu powodowało zmianę wnioskowania tylko w sytuacji

### Analiza probabilistyczna

W probabilistycznej analizie wrażliwości uwzględniono zmienność parametrów takich jak: odsetki pacjentów przerywających terapię (rozkład beta), odsetki pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby (rozkład Dirichleta), początkowy wiek pacjentów (rozkład normalny), parametry kosztowe (rozkład gamma), parametry wyznaczające wartości użyteczności (rozkład gamma). Przeprowadzono 1 000 symulacji.

Analiza wnioskodawcy wykazała, iż w perspektywie NFZ:

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. 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	Warto jednak zauważyć, że w modelu ekonomicznym wykorzystywano dane z porównania MCT, przeprowadzonego na szerszej populacji niż wnioskowana.
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	Należy zauważyć, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wskazanymi komparatorami. Różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami wykazano w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej (MTC).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Warto zauważyć, że w ramach AKL wnioskodawcy w celu porównania analizowanych technologii przeprowadzono metaanalizę sieciową na szerszej populacji niż wnioskowana.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywnym horyzoncie czasowym (50 lat). Horyzont czasowy był wystarczający do uwzględnienia różnic w wynikach i kosztach porównywanych terapii. W ramach jednego ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano horyzont [redacted].
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- „Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem (...) modelu składającego się ze stanów zdrowia określonych przez różne stopnie niepełnosprawności w skali EDSS oraz możliwe postacie choroby (RRMS, SPMS). Ewentualne ograniczenia dostosowanego modelu, np. w zakresie możliwości przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia przekładają się na ograniczenia (...) analizy.”

#### Ocena analityków Agencji

##### Technika analityczna

Wnioskodawca dla porównania wnioskowanej technologii z wybranymi komparatorami wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podobne podejście zostało zastosowane w większości odnalezionych analiz ekonomicznych. W analizach Dashputre 2017 i Montgomery 2017 zastosowano analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. cost-effectiveness analysis), w których wyniki zdrowotne przedstawiono w postaci QALY. Natomiast w analizie ICER 2017 zastosowano zarówno CUA oraz CEA. Należy jednak zwrócić uwagę, iż nie we wszystkich analizach przeprowadzono CUA dla porównania ALEM vs. FNG lub ALEM vs. NAT, ale dla porównania z octanem glatirameru, peginterferonem  $\beta$ -1a, BSC.

Ponadto, należy też zwrócić uwagę, że w badaniach włączonych do analizy nie oceniano OS, a także nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnoszących się do jakości życia dla porównywanych terapii.

##### Struktura modelu

Analiza ekonomiczna została wykonana w oparciu o model zagraniczny dostosowany do warunków polskich. Zastosowano model Markowa, co jest zgodne z podejściem zastosowanym w większości odnalezionych analiz ekonomicznych (jedynie w analizie Montgomery 2017 zastosowano model DES, natomiast w analizie Dashputre 2017 nie wskazano jaki model zastosowano).

W opinii analityków Agencji zastosowana struktura modelu jest poprawna. Jednakże, dla niektórych danych (np. średni roczny koszt DMT, roczny koszt niepełnosprawności, roczny koszt działań niepożądanych) zostały przypisane konkretne wartości, bez odniesienia się do źródła tych danych, co utrudniało weryfikację modelu.

##### Komparator

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy, jako komparatory uwzględniono fingolimod i natalizumab. Obecnie w Polsce we wnioskowanej populacji, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” (załącznik B.46 do obwieszczenia MZ), stosowane są fingolimod lub natalizumab. Wybór komparatorów należy uznać za zasadny i zbieżny z odnalezionymi analizami ekonomicznymi.

##### Horyzont czasowy

W analizie podstawowej w AE wnioskodawcy wyniki zaprezentowano w dożywotnim horyzoncie czasowym, wynoszącym 50 lat. Według wnioskodawcy „przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego zostało podyktowane specyfiką analizowanej jednostki chorobowej, której progresję i konsekwencje obserwuje się przez całe życie chorego”. Podejście to jest zgodne z podejściem zastosowanym w większości odnalezionych analiz ekonomicznych, w których również testowano dożywotni horyzont czasowy (CADTH 2017, ICER 2017, Montgomery 2017, Celestin 2014) lub horyzont wynoszący 50 lat (NCPE 2014, SMC 2014, NICE 2013).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano alternatywny wariant horyzontu czasowego ( ). Wnioskodawca wskazał, iż to maksymalny czas, dla którego potwierdzono wyniki skuteczności alemtuzumabu. Jednakże w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla tego okresu obserwacji. Najdłuższy okres obserwacji wynosił 8 lat. Natomiast zgodnie z wnioskowanym PL okres od podania

pierwszej dawki do zakończenia okresu monitorowania pacjenta po podaniu ostatniej 4. kursu leczenia ALEM wynosi łącznie 7 lat. W AE wnioskodawcy nie testowano 7. ani 8. letniego horyzontu czasowego, jednakże model wnioskodawcy umożliwił testowanie takich założeń, a uzyskane wyniki nie zmieniają wnioskowania z analizy.

#### Koszty

W AE wnioskodawcy założono, iż odsetek rzutów choroby wymagających hospitalizacji na poziomie 58%. Natomiast eksperci kliniczni poproszeni o opinię przez Agencję wskazali wyższe odsetki: od 80 do 90% rzutów może wymagać leczenia w ramach hospitalizacji. W związku z tym, koszty związane z leczeniem rzutów mogą być w AE wnioskodawcy niedoszacowane.

W analizie wnioskodawcy pominięto koszty związane ze stosowaniem leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych, co może skutkować niedoszacowaniem kosztów stosowania wnioskowanej technologii. Jednakże należy zauważyć, iż podawanie tych leków w ramach premedykacji jest opcjonalne, jak zauważył wnioskodawca „ceny dostępnych preparatów i koszt stosowania tych leków będzie niewielki (zarówno dla płatnika i pacjenta)”, a podawanie ALEM odbywa się w ramach hospitalizacji. W związku z powyższym koszt stosowania leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych można uznać za niemający większego wpływu na wyniki analizy.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty leczenia DN związanych z leczeniem ALEM oraz koszty związane z leczeniem PML podczas stosowania NAT, natomiast pominięto pozostałe koszty leczenia DN związanych z leczeniem FNG lub NAT. Takie podejście może wpływać na niedoszacowanie kosztów leczenia komparatorami.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### **Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:**

- „Dane w zakresie skuteczności poszczególnych interwencji przyjęto na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej. W związku z tym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią również ograniczenie analizy ekonomicznej. W szczególności brak jest badań bezpośrednio porównujących alemtuzumab względem fingolimod i natalizumab.”
- „W wariancie podstawowym analizy przyjęto, że skuteczność leków określona na podstawie danych z badań randomizowanych utrzymuje się w długim okresie. Dostępne dane długoterminowe dla alemtuzumabu pozwalają na stwierdzenie, że skuteczność długoterminowa może utrzymywać się w okresie do 10 lat od rozpoczęcia leczenia.” (*dostępne dane długoterminowe dotyczą 8. letniego okresu obserwacji – komentarz analityków Agencji*).
- „W analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów wszystkich działań niepożądanych dla terapii alemtuzumabem jakie były raportowane w badaniach klinicznych. W przypadku komparatorów uwzględniono tylko koszty PML w trakcie trwania terapii natalizumabem.”
- „Nie odnaleziono polskich danych, na podstawie których możliwe byłoby określenie charakterystyki populacji docelowej oraz naturalnego przebiegu choroby. W związku z tym wykorzystano dane z badania randomizowanego CARE-MS II (alemtuzumab) oraz danych z zagranicznych badań i rejestrów (przebieg choroby).”
- „W celu określenia wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oprócz odnalezionych polskich danych (Selmaj 2017) uwzględniono również dane z brytyjskiego badania (Orme 2007). Jak wskazują dane z pracy Selmaj 2017 wartości użyteczności EQ-5D uzyskane za pomocą norm brytyjskich różnią się od uzyskanych z wykorzystaniem polskich norm.”
- ”  
”
- „W ramach oszacowania w analizie wartości dla uwzględnionych kategorii kosztowych (premedykacja, podanie leków, diagnostyka w PL, działania niepożądane, rzuty SM bez perspektywy społecznej) przyjmowano odpowiednie założenia w zakresie schematów podawania leków, wizyt lekarskich, hospitalizacji, itp. W praktyce klinicznej postępowanie z pacjentem ma charakter indywidualny, w związku z czym nie dla każdego pacjenta założenia te muszą być spełnione.”
- „Koszty leczenia niepełnosprawności oraz rzutów SM z perspektywy społecznej obliczono na podstawie wyników badania kosztowego Selmaj 2017. W celu dostosowania obliczonych w badaniu kosztów do stanu obecnego przeskalowano je z uwzględnieniem zmian wartości wskaźnika cen oraz danych o wynagrodzeniach raportowane przez GUS. W rzeczywistości koszt ten mógł zmienić się w inny sposób.”

## Ocena analityków Agencji

### Skuteczność i bezpieczeństwo

Brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię (alemtuzumab) ze wskazanymi komparatorami (fingolimod, natalizumab), co zostało również wskazane jako ograniczenie w odnalezionych analizach ekonomicznych (CADTH 2015, NCPE 2014). Należy podkreślić, że ograniczenie to zostało zidentyfikowane także przez wnioskodawcę.

Modelowanie danych dotyczących skuteczności alemtuzumabu względem fingolimodu oraz względem natalizumabu opiera się przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą MTC, co wiąże się z niepewnością uzyskanych w modelu efektów zdrowotnych. Warto zauważyć, że do oszacowania bezpieczeństwa dla ALEM wykorzystano dane z krótszych okresów obserwacji, które przyjęto dla całego horyzontu analizy.

Należy również zaznaczyć, że w odniesieniu do treści wnioskowanego programu lekowego, ww. badania obejmują populację szerszą niż wnioskowana.

Ponadto, uwzględniono dane z rejestrów, które mogą nie obrazować najnowszych danych odnoszących się do warunków standardowej opieki, a także warunków obowiązujących w Polsce.

### Koszty

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ, z dnia 29 sierpnia 2018 r., nastąpiły zmiany dotyczące leków finansowanych w ramach programu lekowego B.29., jednakże dotyczyły leków nieuwzględnionych w modelu wnioskodawcy.

Zweryfikowano również ceny komparatorów, fingolimodu i natalizumabu, [redacted] w komunikacie DGL na I-V 2018 r. W porównaniu do ceny uzyskanej przez wnioskodawcę (DGL I-XII 2017) cena FNG jest niższa o ok. 5%, a cena NAT nie zmieniła się istotnie (różnica < 0,5%). Jednakże uwzględnienie zmian cen (na podstawie zmian z obwieszczenia MZ [redacted] oraz na podstawie komunikatu DGL I-V 2018 r. [redacted]) nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy.

### Użyteczności

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności dla niepełnosprawności w skali EDSS, spadku użyteczności dla rzutów oraz dla działań niepożądanych, co jest zbieżne z podejściem zastosowanym w odnalezionych analizach ekonomicznych.

## 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz konwergencji (rozdz. 8. AE wnioskodawcy).

Opisano, iż główna walidacja modelu została przeprowadzona przez jego twórców. Następnie, w ramach dostosowywania modelu do warunków polskich i wprowadzono niezbędne zmiany. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono poprawność modelu poprzez sprawdzenie kodu źródłowego i wykorzystanych formuł obliczeniowych. Wskazano także, iż przeanalizowano wyniki symulacji i testowano scenariusze skrajne wartości parametrów. Wnioskodawca zapewnił, że „wszystkie błędy powstałe podczas dostosowywania modelu do warunków polskich oraz wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione”, jednakże nie przedstawiono raportu z wykonanej walidacji, w związku z czym, nie można zweryfikować podanych przez niego informacji.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd analiz ekonomicznych, w których oceniano opłacalność alemtuzumabu w populacji pacjentów z SM lub w których alemtuzumab stanowił jeden z komparatorów. Uwzględniono tylko analizy, dla których „dostępne były szczegółowe wyniki w zakresie QALY lub LYG oraz w których opis metodyki i danych źródłowych był wystarczający do określenia przyczyn ewentualnych różnic w zakresie uzyskanych wyników”. W większości odnalezionych analiz (poza CADTH 2017) wskazano, iż stosowanie alemtuzumabu wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych niż terapia fingolimodem lub natalizumabem. W publikacji CADTH 2017 założono bowiem, iż efekt terapii utrzymuje się przez 2 lata.

W ramach walidacji zewnętrznej zidentyfikowano badanie Kalincik 2017 przedstawiającego wyniki międzynarodowego badania, w którym oceniano średnią roczną liczbę rzutów (ARR) w okresie aktywnego leczenia, a także m.in. trwała progresja niepełnosprawności / zmniejszenie poziomu niepełnosprawności mierzone za pomocą skali EDSS. „Kryteria włączenia do badania obejmowały m.in. rozpoznanie RRMS oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda, nieuczestniczenie pacjenta w badaniu RCT, minimum roczny czas trwania terapii danym DMT.” „Ze względu na zaobserwowane różnice w charakterystykach wejściowych

pacjentów pomiędzy interwencjami, w celu uzyskania wiarygodnych wyników dla porównania alemtuzumabu względem pozostałych interwencji wykorzystano tzw. technikę *propensity score matching* za pomocą której dobrano pacjentów w grupie kontrolnej (FNG, NAT) w taki sposób, aby ich charakterystyka była porównywalna względem charakterystyki pacjentów leczonych alemtuzumabem.” „Dane z badania Kalincik 2017 wskazują, że dla porównania ALEM vs FNG w praktyce klinicznej możliwy jest brak występowania istotnych statystycznie różnic w zakresie progresji niepełnosprawności. Wyniki analizy klinicznej w tym zakresie wskazują na przewagę ALEM.”

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

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

#### 5.3.4. 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.

### 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, iż produkt leczniczy Lemtrada (alemtuzumab) w ocenianym wskazaniu jest technologią [redacted] w porównaniu do fingolimodu i natalizumabu, zarówno w przypadku [redacted], w perspektywie NFZ i wspólnej, a także społecznej.

Należy jednak zwrócić uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wskazanymi komparatorami. Ograniczenie to zostało wskazane przez wnioskodawcę, a także przez autorów odnalezionych analiz ekonomicznych. W rekomendacji CADTH 2015, dotyczącej refundacji alemtuzumabu, zwrócono uwagę na brak bezpośrednich porównań alemtuzumabu z innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby stosowanymi u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na interferon lub octanem glatirameru. W związku z tym, autorzy rekomendacji CADTH 2015 wskazują na ograniczoną wiarygodność przeprowadzonego porównania MTC przeprowadzonego przez producenta leku Lemtrada (ze względu na problemy metodologiczne i małą liczebność populacji), a w związku z tym na ograniczoną możliwość wyciągania wniosków z takiego porównania. Również w publikacji NCPE 2014 zwrócono uwagę, na ograniczoną wiarygodność danych klinicznych dotyczących porównania ALEM vs. FNG lub NAT.



## 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

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej, w sytuacji współpłacenia za leki (uwzględniającej pacjenta), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab, ALEM) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowym (nawracająco-ustępującym) stwardnieniem rozsianym (RRMS), u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu (interferonem beta, PEG-interferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem).

Założono, że ALEM finansowany będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił perspektywę społeczną z uwagi na koszty utraconej produktywności i koszty związane z dodatkową opieką nad chorym. Wnioskodawca wskazał, iż do współpłacenia pacjentów dochodzi w przypadku kosztów związanych z premedykacją, leczeniem działań niepożądanych, rzutów MS i niepełnosprawności.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 1 lipca 2018 r. do czerwca 2020 r.).

(wyniki przedstawiono w rozdz. 6.3.2. AWA). W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika oraz wspólnej (wyniki perspektywy społecznej dostępne są w AWB wnioskodawcy).

Porównywano dwa scenariusze: scenariusz istniejący i nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Lemtrada nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z populacji docelowej przyjmują fingolimod (FNG), natalizumab (NAT), leki I rzutu lub mitoksantron (MIT). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Lemtrada jest objęta finansowaniem w ramach

AWB wnioskodawcy uwzględnia warianty skrajne (wskazane w rozdziale 6.1.2. AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy (rozdz. 2.11. i A.1. AWB wnioskodawcy i 6.3.2. AWA).

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca założył, że populację docelową będą stanowić pacjenci należący do trzech grup: nowych pacjentów rozpoczynających leczenie, pacjentów, którzy przerwali leczenie FNG lub NAT z powodu braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych oraz pacjenci, którzy przerwali leczenie NAT z przyczyn administracyjnych (na czas złożenia wniosku maksymalny czas terapii NAT w programie lekowym wynosił 60 miesięcy). Wnioskodawca w analizie podstawowej założył, że ograniczenie dotyczące terapii NAT przez maksymalnie 60 miesięcy zostało zniesione. Wariant, w którym ograniczenie to nadal funkcjonuje testowano w analizie wrażliwości. (rozdz. 2.11. i A.1. AWB wnioskodawcy). Z uwagi, iż ograniczenie to aktualnie już nie funkcjonuje, w niniejszej analizie nie przedstawiano założeń i wyników z nim związanych.

Wnioskodawca w wariantcie podstawowym uwzględnił również populację pacjentów kontynuujących leczenie FNG i NAT, natomiast wskazał, że nie jest to grupa docelowa dla ALEM, a koszty związane z ich leczeniem nie będą kosztami różnicującymi porównywane scenariusze.

Prognozowaną liczbę pacjentów, którzy będą rozpoczynać leczenie w ramach wnioskowanego programu B.46 oszacowano na podstawie

, natomiast na podstawie danych , przyjęto założenie, że ta liczba w kolejnych latach horyzontu analizy będzie stała (dodatkowo wykorzystano odsetek pacjentów z ciężką szybko rozwijającą się postacią RRMS – RES – 10% na podstawie AWA nr 89/2015). W analizie wrażliwości testowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w programie przy uwzględnieniu i zakresu zmienności (odpowiednio dla I i II roku horyzontu czasowego).

Do oszacowania liczby pacjentów przerywających leczenie NAT i FNG z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych wykorzystano liczbę leczonych w ostatnim roku oraz odsetki przerywających leczenie ogółem oraz z powodu braku skuteczności i działań niepożądanych. Wnioskodawca dla uproszczenia obliczeń, przyjął założenie, że pacjenci którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych rozpoczynają nowe leczenie w kolejnym roku (rozdz. 6.3. AWA). W wariantach podstawowym i alternatywnym analizy szacowań dokonano na podstawie danych ze sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2017 r., AWA nr 98/2015 i [redacted].

[redacted]. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wyniki dla obliczeń wyłącznie na podstawie danych z NFZ oraz przy uwzględnieniu [redacted] zakresu zmienności w odniesieniu do analizy podstawowej.

Liczbę pacjentów skutecznie kontynuujących leczenie NAT lub FNG obliczono na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2017 r. i danych dotyczących prawdopodobieństwa przerwania leczenia (na podstawie analizy ekonomicznej wnioskodawcy). Wartości te nie były testowane w analizie wrażliwości.

Uwzględniono następujące koszty:

- leków modyfikujących przebieg choroby (ALEM i uwzględnionych w AWB komparatorów),
- podania leków,
- premedykacji,
- diagnostyki i monitorowania terapii,
- leczenia rzutów, niepełnosprawności i działań niepożądanych: zaburzeń tarczycy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP), infekcji wirusem *Herpes* dla terapii ALEM oraz postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) dla terapii NAT (dla FNG nie uwzględniano kosztów związanych z charakterystycznymi dla tego leku działaniami niepożądanymi – analogicznie do AE wnioskodawcy).

Udziały leków szacowano dla każdej z podgrup populacji docelowej. W analizie podstawowej w scenariuszu istniejącym udziały opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego określono na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2017 r.; dla grupy pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych opracowano je na podstawie danych z badań klinicznych (Lo Re 2015, Trojano 2017, Correia 2017, Guger 2018 dla NAT i Hersh 2015, Guger 2018 dla FNG). Rozpowszechnienie ALEM w scenariuszu nowym dla wszystkich wyróżnionych podgrup określono na podstawie [redacted]. Przyjęto, że w ALEM będzie [redacted].

[redacted]. Alternatywne wartości udziałów ALEM (opracowane na podstawie [redacted]) zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

**Tabela 36. Rozpowszechnienie leków na rynku wg szacowań wnioskodawcy**

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>pacjenci rozpoczynający leczenie</b>				
ALEM	0%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NAT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FNG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>pacjenci zmieniający leczenie z NAT z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych</b>				
ALEM	0%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FNG	79%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne <sup>A</sup>	21%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>pacjenci zmieniający leczenie z FNG z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych</b>				
ALEM	0%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NAT	50%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne <sup>A</sup>	50%	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>A</sup> leki I rzutu i mitoksantron

<sup>B</sup> wartości zgodne z modelem elektronicznym, w AWB wnioskodawcy podano inne wartości udziałów dla ALEM, FNG i innych leków, odpowiednio: [redacted]

Wnioskodawca szacując minimalny i maksymalny wariant analizy przyjął alternatywne rozpowszechnienie ALEM. W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjął wartości dla pacjentów rozpoczynających leczenie na podstawie [redacted].

oraz dla pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych przyjmując, że udziały kształtują się na poziomie I roku analizy podstawowej w obu latach analizy. W wariancie maksymalnym wnioskodawca przyjął wartości dla pacjentów rozpoczynających leczenie na podstawie [redacted] oraz dla pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych przyjmując, że udziały kształtują się na poziomie II roku analizy podstawowej w obu latach analizy.

Wnioskodawca założył, że pacjenci w ramach programu lekowego [redacted] (długość cyklu: 4 tyg., jeden rok: 13 cykli)

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie programów lekowych (B.29., B.46. i uzgodnionego) oraz ChPL poszczególnych leków. Jedynie dla terapii fumaranem dimetylu pominięto okres 2-tygodniowej wstępnej terapii o niższym dawkowaniu 120 mg i leczenie rozpoczęto od dawki docelowej wynoszącej 240 mg (wnioskodawca założył to przyjął dla uproszczenia obliczeń, rozdz. 6.3. AWA).

Koszty leków, ich podania, diagnostyki i monitorowania oraz premedykacji, leczenia niepełnosprawności, rzutów choroby i działań niepożądanych zostały oszacowane wykorzystując dane i założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Genę ALEM [redacted], koszty NAT, FNG i leków I rzutu oszacowano na podstawie komunikatu DGL (I-XII 2017) dla wariantu [redacted] i obwieszczenia MZ - [redacted], a MIT na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (dalej: zarządzenie Prezesa NFZ). Łączny koszt leczenia lekami I rzutu i mitoksantronem uzyskano poprzez oszacowanie średniej uwzględniającej udziały tych leków. Koszty premedykacji (dla ALEM), czyli podanie acyklowiru 2x200 mg/dobę przez 30 dni i metyloprednizolonu 1000 mg przez 3 dni obliczono na podstawie komunikatów DGL. Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych, które również wskazane są w ChPL (uznano, że koszt ich będzie nieznaczny). Przyjęto, że każde podanie ALEM, NAT i pierwszej dawki FNG związane jest z hospitalizacją lub hospitalizacją w trybie jednodniowym związaną z wykonaniem programu. Natomiast, kolejne dawki FNG pacjent przyjmuje samodzielnie, a co 4 tyg. realizowane są przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu w celu wydania leku pacjentowi. Wnioskodawca założył, że roczny koszt diagnostyki i monitorowania jest taki sam dla obu obowiązujących programów lekowych dla pacjentów z MS oraz niezależny od stosowanego leczenia. Koszty związane z podaniem oraz diagnostyką i monitorowaniem szacowano na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ.

Do oszacowania kosztów niepełnosprawności, rzutów choroby oraz zdarzeń niepożądanych wnioskodawca wygenerował wyniki analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym (lub kolejnych lat dla dodatkowego, [redacted] wariantu analizy), bez uwzględnienia dyskontowania kosztów w dwóch wariantach, tj. przyjmując koszty stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Selmaj 2017 w analizie podstawowej lub na podstawie Szmurło 2014 w analizie wrażliwości. (szczegóły w rozdz. 2.9.5. analizy wpływu na budżet oraz 3.7.5, 3.7.6., 3.7.7. analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

Dla wariantu obliczeń w [redacted] horyzoncie czasowym wnioskodawca przeprowadził oszacowania na podstawie których określił odsetki pacjentów, u których zastosowane zostaną dodatkowe cykle ALEM oraz którzy będą stosowali dodatkowe leczenie za pomocą innych leków modyfikujących przebieg choroby. Oszacowań tych dokonał na podstawie danych z badań klinicznych CARE-MS I i II. Pozostałe koszty szacowane były jak dla wariantu podstawowego analizy (2-letniego).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
<b>Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku <sup>A</sup>, w tym:</b>		
- pacjenci rozpoczynający leczenie i zmieniający z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych		
- pacjenci kontynuujący leczenie FNG i NAT		
<b>Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana</b>		
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym <sup>A</sup></b>		

<sup>A</sup> liczba leczonych na koniec danego roku.

Jak już wspomniano w rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA, populacja pacjentów kontynuujących leczenie FNG i NAT została uwzględniona, natomiast koszty z nią związane nie były różnicujące dla wyników analizy. Liczebność tej grupy niezależnie od przyjętego w modelu scenariusza pozostawała bez zmian.

**Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ( ) [mln PLN]		Perspektywa wspólna ( ) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty ALEM				
Koszty związane z programem lekowym <sup>A</sup>				
Koszty innych leków (NAT, FNG, I rzutu, mitoksantron)				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty ALEM				
Koszty innych leków (NAT, FNG, I rzutu, mitoksantron)				
Koszty pozostałe <sup>A</sup>				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty ALEM				
Koszty innych leków (NAT, FNG, I rzutu, mitoksantron)				
Koszty pozostałe <sup>A</sup>				
Koszty sumaryczne				

<sup>A</sup> koszty premedykacji, podania, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych, rzutów choroby i niepełnosprawności.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 39. 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?	?	Przede wszystkim należy zaznaczyć, że wnioskodawca założył, że ALEM miałyby być stosowane po nieskuteczności terapii FNG lub NAT, co jest niezgodne z wnioskowanym programem lekowym (brak takiego zapisu). Prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła danych historycznych (zarówno dane NFZ, z publikacji czy opinii ekspertów), co wpływa na niepewność tych oszacowań. Porównanie danych wnioskodawcy z otrzymanymi przez Agencję danymi z NFZ i od ekspertów klinicznych nie pozwalają na jednoznaczną ocenę poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań (rozdz. 6.3.1 AWA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że założenie to jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej.
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?	?	Na dzień złożenia wniosku założenia zostały przyjęte poprawnie, natomiast określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez ALEM nie jest możliwe. Na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję można wnioskować, że w przypadku objęcia refundacją ALEM będzie stosowany u 15 do 30% pacjentów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W przedstawionych przez wnioskodawcę analizach (ekonomicznej i klinicznej) podstawowymi komparatorami były NAT i FNG, natomiast dla AWB uwzględniono również leki I rzutu i mitoksantron.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych otrzymanych od NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku. Tym bardziej, że aktualnie toczą się postępowania ws. refundacji dwóch innych leków w tożsamym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Oszacowania liczebności populacji docelowej (uwzględniające 3 podgrupy) przeprowadzono kompilując dane z kilku źródeł (dane NFZ, [redacted], dane z analizy ekonomicznej), ponadto na potrzeby obliczeń konieczne było przyjęcie kilku upraszczających założeń. Mogło to doprowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania finalnej wielkości populacji docelowej analizy. Niepewność związana z oszacowaniami poszczególnych parametrów testowana była w ramach analizy wrażliwości (wariant A, B i C analizy).”
- „W podgrupie pacjentów przerywających leczenie FNG i NAT (brak skuteczności, działania niepożądane lub przyczyny administracyjne) dalsze leczenie określono na podstawie danych z odnalezionych zagranicznych badań i rejestrów lub na podstawie opinii ekspertów. Sposób postępowania z pacjentem w danym państwie determinowany jest m.in. przez dostępność do poszczególnych terapii, różne mogą być ponadto kryteria dla kontynuacji / zmiany leczenia. Z kolei opinie pojedynczych ekspertów mogą nie odpowiadać pełnej praktyce klinicznej.
- Prognozowane rozpowszechnienie alemtuzumabu w scenariuszu nowym określono:
  - w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie na podstawie [redacted]
  - w podgrupie pacjentów przerywających leczenie FNG i NAT [redacted]

- Wartości dla pozostałych kategorii kosztowych (premedykacja, podanie leków, leczenie rzutów, niepełnosprawności i działań niepożądanych) przyjęto na podstawie danych i założeń uwzględnionych w analizie ekonomicznej. W związku z tym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie ich oceny są także ograniczeniami analizy wpływu na budżet.”

Oszacowanie prawdopodobieństwa przerwania terapii metodą opierającą się na danych NFZ związane jest z ograniczeniami, gdyż jak wskazuje wnioskodawca „przyjmuje ona, że ryzyko przerwania leczenia jest takie same zarówno dla FNG oraz NAT oraz że nie zmienia się ono w czasie. Ponadto część pacjentów mogła zmienić leczenie w obrębie programu i tacy pacjenci nie są uwzględnieni w obliczeniach.”

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, które wykonano na podstawie kompilacji danych z różnych badań. Przy czym należy zwrócić uwagę, że eksperci ankietowani przez Agencję wskazali większą liczbę osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (200 – 300), co może sugerować, iż populacja przedstawiona przez wnioskodawcę jest niedoszacowana. Należy jednak zauważyć, że porównując liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.46 na podstawie danych NFZ (wnioskodawcy i otrzymanych przez Agencję) kierunek zmian jest zachowany, tj. liczba pacjentów maleje, natomiast, wartości przedstawione w AWB wnioskodawcy są znacznie wyższe od danych otrzymanych przez Agencję od NFZ.

Ponadto dla uproszczenia obliczeń, przyjęto, że pacjenci przerywający leczenie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych rozpoczynają nowe leczenie dopiero w kolejnym roku. Założenie to jest sprzeczne z praktyką kliniczną.

Wnioskodawca założył, że w ramach wnioskowanego programu lekowego pacjenci po niepowodzeniu (braku skuteczności) leczenia NAT lub FNG, będą mogli kontynuować leczenie za pomocą ALEM. Wnioskodawca nie podając uzasadnienia dla takiego postępowania. Wskazał, że zmiana leczenia jest możliwa w przypadku stwierdzenia braku skuteczności. Powyższe założenie jest niezgodne z treścią ocenianego programu lekowego i może zawyżać liczebność populacji.

Aktualnie, prócz usunięcia z programu B.46. zapisu dotyczącego maksymalnego czasu terapii NAT, zmieniono m.in. kryteria wykluczenia oraz monitorowania leczenia (terapii NAT) związane z obecnością przeciwciał anty-JCV. Obecnie pacjenci ze stwierdzonymi przeciwciałami anty-JCV mogą zostać włączeni do programu, co prawdopodobnie będzie związane ze wzrostem liczby pacjentów, którzy mogą stosować to leczenie. Powyższe zmiany mogą mieć wpływ na kształtowanie się zarówno populacji, jak i udziałów w rynku. Zwiększenie udziałów NAT (do przykładowo 45% w scenariuszu aktualnym i ok 35% w scenariuszu nowym) związane będzie z niewielkim wzrostem kosztów inkrementalnych przedstawionej analizy (o ok. 3%). Nie wpływa to na zmianę wnioskowania z analizy.

Oszacowania przedstawione w AWB wnioskodawcy odzwierciedlają sytuację rynkową zgodną z datą złożenia wniosku. Natomiast aktualnie ocenie podlegają również dwa inne leki w tożsamym lub szerszym wskazaniu. Objęcie ich refundacją może spowodować, że podział rynku będzie kształtował się zupełnie inaczej niż przedstawił to wnioskodawca.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z 29.08.2018 r.) nastąpiły zmiany wśród leków finansowanych w programie B 29. Z listy leków refundowanych usunięto Extavia (interferon beta-1b) oraz zmieniły się ceny produktów: Rebif (12 amp.-strz., 0,5 ml) oraz Betaferon (15 zest, 300 mcg). Zweryfikowano również ceny NAT i FNG w komunikacie DGL na I-V 2018 r. ( ). W porównaniu do ceny uzyskanej przez wnioskodawcę (DGL I-XII 2017) cena NAT nie zmieniła się istotnie (różnica < 0,5%), natomiast FNG jest niższa o ok. 5%. Przy czym uwzględnienie zmian cen (na podstawie zmian z obwieszczenia MZ w wariantcie bez RSS oraz na podstawie komunikatu DGL I-V 2018 r. ) nie powoduje istotnych zmian i nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy podano inne wartości udziałów dla ALEM, FNG i innych leków w grupie pacjentów zmieniających leczenie z NAT, odpowiednio: ) niż wykorzystano w modelu elektronicznym (rozd. 6.1.2. AWA). Nie zidentyfikowano powodu tych różnic.

## 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry		Perspektywa NFZ [mIn PLN]		Perspektywa wspólna [mIn PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy					
Liczebność podgrupy pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym					
Liczebność podgrupy pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych					
Udziały ALEM a) w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym i b) w podgrupie pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych					
Przerywanie leczenia w programie lekowym (NAT, FNG)					
Koszty niepełnosprawności, rzutów choroby, działań niepożądanych					

Największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miała zmiana udziałów ALEM w populacji docelowej analizy, czyli testowane warianty skrajne. W wariantcie minimalnym

W ramach dodatkowej analizy wnioskodawca przedstawił wyniki w horyzoncie czasowym (w obliczeniach wnioskodawca nie uwzględnił wydatków związanych z leczeniem pacjentów kontynuujących NAT lub FNG, przyjmując, że podgrupa ta jest leczona niezmiennie skutecznie).

Tabela 41. Wyniki analizy w dłuższym horyzoncie czasowym – koszty inkrementalne

Perspektywa	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	VI rok	VII rok	VIII rok
	[mIn PLN]							
NFZ								
wspólna								

Wyniki uzyskane w pierwszych 2 latach są zgodne z wynikami podstawowymi analizy. Natomiast, należy zaznaczyć, że w powyższych obliczeniach nie uwzględniono wydatków związanych z leczeniem pacjentów kontynuujących terapię FNG lub NAT. Wyniki te należy traktować ze szczególną ostrożnością z uwagi na niepewność kształtowania się rynku leków oraz populacji we wnioskowanym wskazaniu.

### 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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdej z rozpatrywanych perspektyw [redacted]. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji, szczególnie z założenia o możliwości leczenia ALEM po niepowodzeniu terapii NAT lub FNG, które jest sprzeczne z uzgodnionym programem lekowym (należy zaznaczyć, że w przedłożonych do Agencji analizach oceniających okrelizumab w tożsamym wskazaniu nie przyjęto takiego założenia) oraz tempa przejmowania rynku przez ALEM, co ma największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

W związku z prowadzonym postępowaniem oceny leków Mavenclad (kladrybina) i Ocrevus (okrelizumab) dokonano porównania kosztów pierwszego roku tych terapii z ocenianą technologią. Koszt kladrybiny wyniósł [redacted], okrelizumabu – [redacted],

alemtuzumabu – [redacted]. Dla porównania powyższe koszty NAT i FNG wyniosły odpowiednio (w obliczeniach uwzględniono cenę z aktualnego komunikatu DGL I-V 2018): 66 811,08 PLN i 76 593,06 PLN. W związku z powyższymi różnicami w cenie nowych leków a dostępnych na rynku technologii opcjonalnych wprowadzenie każdego nowego leku będzie wiązało się najprawdopodobniej z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika w początkowym okresie refundacji. Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe koszty dotyczą jedynie pierwszego roku leczenia, a w latach kolejnych w związku z dawkowaniem [redacted] koszty będą kształtowały się inaczej



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych alemtuzumabu (Lemtrada) w terapii dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRSM) po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.”

W analizie zaproponowano rozwiązanie polegające na [REDACTED], w których oszczędności miałyby wynikać z wprowadzenia na rynek odpowiedników leków oryginalnych [REDACTED] którym wygasają prawa ochrony patentowej.

Na podstawie danych sprzedażowych NFZ zaczerpniętych z serwisu IkarPro przeprowadzono prognozę sprzedaży powyższych produktów leczniczych na okres lipiec 2018 – czerwiec 2020 (wybierając model regresji). Do obliczeń wykorzystano ceny leków przyjęte na podstawie obwieszczenia MZ (z 26.02.2018 r.) i przyjęto, że wprowadzenie odpowiedników spowoduje spadek limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o dokładnie 25%.

Zastosowanie zaproponowanego rozwiązania miałyby pozwolić na wygenerowanie od [REDACTED] do [REDACTED] PLN w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego, [REDACTED].

Należy jednak zauważyć, że zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z 29.08.2018 r.) na liście leków refundowanych znajdują się już cztery odpowiedniki dla leku [REDACTED] i jeden dla [REDACTED].

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program stanowi rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. W związku z tym zapisy ocenianego programu są w większości zgodne z tym aktualnie obowiązującym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

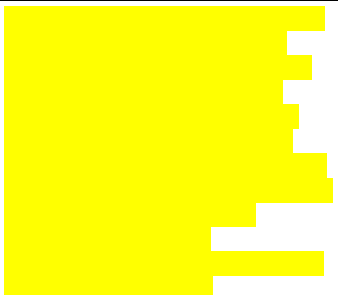

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 42. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego**

prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant krajowa w dziedzinie neurologii	prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTSR
Kryteria kwalifikacji			
„Zgodnie z aktualnym Programem Leczenia SM-u lekami II rzutu”	„Kryteria kwalifikacji są właściwe”	„Należy uwzględnić najnowsze kryteria rozpoznania SM: Kryteria MacDonalda 2017. Złagodzić kryteria nieskuteczności leczenia I-liniowego zgodnie z wytycznymi ekspertów-neurologów, tzn. wystąpienie 1 umiarkowanego lub ciężkiego rzutu i jednocześnie stwierdzenie zmian w badaniu MRI (minimum 1 zmiana gadolino (+) lub minimum 2 zmiany hiperintensywne w obrazie T2)”	<p>„Uwaga dotyczy całego programu lekowego (również pozostałych leków); konieczne jest naszym zdaniem uwzględnienie również w ramach leczenia w tym programie sytuacji, kiedy pacjent kontynuuje leczenie ww. lekami w ramach terapii stosowanej w innym sposobie finansowania (po badaniu klinicznym, po powrocie z zagranicy z leczenia). Chodzi o zapis analogiczny do zapisu I linii:</p> <p><i>„(...) Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni alemtuzumabem, fingolimodem, natalizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali stosowne kryteria kwalifikacji wskazane w programie oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu wskazanych w punktach (...)”</i></p> <p>Obecnie w ramach programu lekowego leczenia SM po niepowodzeniu leczenia lekami I rzutu (tzw. II linia) brakuje uwzględnienia sytuacji pacjentów wymagających leczenia, którzy kontynuują terapię. Znane nam są przypadki osób powracających z zagranicy albo po badaniach klinicznych, którzy bez tego zapisu są arbitralnie pozbawiani możliwości kontynuowania skutecznej dla nich terapii.</p> <p>Zapis ten jest naszym zdaniem konieczny i możliwy do wprowadzenia administracyjnie (mimo braku wniosku ze strony podmiotów odpowiedzialnych składających aplikację o refundację). Wymaga tego zabezpieczenie sytuacji zdrowotnej tych osób. Zakładamy, że problem ten dotyczy relatywnie niewielej grupy osób (kilka, kilkanaście w roku).</p> <p>Nadmienię ty ko, iż zwracaliśmy się już z tym wnioskiem do Ministerstwa Zdrowia. Pozytywne zaopiniowanie tej zmiany przez AOTMiT mogłoby rozwiązać trudną sytuację tych pacjentów. Szczególnie w kontekście zapisu istniejącego w I linii leczenia, wydaje się on możliwy do wprowadzenia i wysoce uzasadniony.</p> <p>Należy rozważyć zapis o czasie, w którym pacjent winien otrzymać leczenie w ramach programów lekowych. Niedopuszczalna jest sytuacja, kiedy pacjenci zmuszeni są oczekiwać w kolejce na włączenie do leczenia, co może skutkować suboptymalną odpowiedzią na leczenie, bądź przy bardzo aktywnej postaci choroby – znaczącym pogorszeniem</p>

prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant krajowa w dziedzinie neurologii	prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTSR
			sprawności, aktywnością rztową, w najgorszym wypadku – niemożliwością włączenia leczenia poprzez opóźnienie i niemożność spełnienia kryteriów kwalifikacji – ze względu na postępowanie choroby.”
Badania przy kwalifikacji do leczenia			
„Zgodnie z ChPL”	„Badania przy kwalifikacji do leczenia są właściwe”	„Brak uwag”	„Brak uwag”
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia			
„Zgodnie z ChPL”			„Brak uwag”
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowanego leku			
„Zgodnie z ChPL przez wszystkie pierwsze 3 dni każdego kursu premedykacja z użyciem 1000 mg metyloprednizolonu”	„Są dobrze określone w programie”	„Brak uwag”	„Tak jak przy każdym leku stosowanym w ramach leczenia stwardnienia rozsianego, pacjent winien zostać poinformowany o potencjalnych zdarzeniach niepożądanych i konieczności ich zgłaszania, a także o możliwych alternatywach terapeutycznych tak, aby wybrać optymalny lek

prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant krajowa w dziedzinie neurologii	prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTSR
			dla danego pacjenta (ze względu na jego uwarunkowania zdrowotne, ale i styl życia)."
Czas leczenia w programie			
„Zgodnie z charakterystyką 2 kursy leczenia w 1szym i 2gim roku następnie obserwacja stanu chorego aż do upływu 48 miesięcy”			„Brak uwag”
Kryteria wyłączenia			
„Czynne zakażenie do momentu ich wyleczenia, nowotwory złośliwe”	„Kryteria wyłączenia są właściwe”	„Brak uwag”	„Brak uwag”
Inne uwagi			
„W Programach Lekowych powinny być dostępne wszystkie produkty lecznicze, które zostały zaakceptowane przez EMA i FDA do leczenia chorych z SM-em, tak żeby lekarze mieli możliwość wyboru leku, który ich zdaniem może być najbardziej korzystny u konkretnego pacjenta”	„W programie lekowym kryteria rozpoznania postaci rzutowej SM powinny być uaktualnione do kryteriów MCDonald 2017”	„Brak uwag”	„Podsumowując, rekomenduję pozytywne włączenie leku do stosowania u pacjentów we wskazanej grupie terapeutycznej, jako technologii komplementarnej wobec już stosowanych.”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lemtrady (alemtuzumab) w leczeniu pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii I linii 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 06.09.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Lemtrada, alemtuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych. W 3 rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na efektywność kosztową ocenianej technologii (NICE 2014, SMC 2014 i NCPE 2014). W 2 rekomendacjach zawężono stosowanie ocenianej technologii do II linii leczenia (HAS 2016, CADATH 2016). W 1 rekomendacji zalecano refundowanie produktu Lemtrada w ramach wysokospecjalistycznego programu lekowego (PBAC 2014 - Higly Specialised Drugs Program). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Lemtrada (alemtuzumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2016 (Francja)	Dorośli pacjenci z RRSM, u których aktywność choroby została potwierdzona przez objawy kliniczne lub badania obrazowe	<p>Produkt leczniczy Lemtrada <b>jest rekomendowany</b> jako lek dla pacjentów z ciężką postacią RRMS, zdefiniowaną jako wystąpienie, pomimo stosowania leczenia I lub II linii, 2 lub więcej wyniszczających rzutów choroby w ciągu roku, powiązanych z aktywnością zapalną w układzie nerwowym potwierdzoną za pomocą MRI.</p> <p>Lek powinien być stosowany wyłącznie w ramach szpitalnej opieki medycznej, może być przepisywany wyłącznie przez neurologa i wymaga specjalnego monitorowania.</p> <p>Korzyści ze stosowania produktu Lemtrada są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane wśród pacjentów z ciężką postacią RRMS zdefiniowaną jako wystąpienie, pomimo stosowania leczenia I lub II linii, 2 lub więcej wyniszczających rzutów choroby w ciągu roku, powiązanych z aktywnością zapalną w układzie nerwowym potwierdzoną za pomocą MRI;</li> <li>• niewystarczające, aby zalecić refundację ze środków NHI dla innych wskazań, uwzględnionych w ramach wskazań rejestracyjnych.</li> </ul>
CADATH 2015 (Kanada)	Dorośli pacjenci z aktywną postacią RRSM, potwierdzoną przez objawy kliniczne i badania obrazowe, po niepowodzeniu leczenia I linii	<p>CDEC <b>rekomenduje</b> refundację ALEM w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią RRSM, potwierdzoną przez objawy kliniczne i badania obrazowe po niepowodzeniu terapii IFN<math>\beta</math> lub innym DMT, pod warunkiem spełnienia dodatkowych kryteriów.</p> <p>Kryteria kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 2 rzuty choroby (pierwsze lub kolejne), w ciągu 2 lat, z czego 1 w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• co najmniej 1 rzut choroby w trakcie co najmniej 6 miesięcznej terapii IFN<math>\beta</math> lub octanem glatirameru w ciągu ostatnich 10 lat;</li> <li>• sprawność pacjenta oceniona w skali EDSS <math>\leq 5</math>.</li> </ul> <p>Inne warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obniżenie ceny;</li> <li>• finansowanie ograniczone do 2 lat terapii (8 dawek, 2 kursy leczenia);</li> <li>• lek będzie przepisywany przez lekarza specjalizującego się w leczeniu MS.</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2014</b> <b>(Wielka Brytania)</b>	Dorośli pacjenci z aktywną postacią RRMS	<p>Produkt leczniczy Lemtrada <b>jest rekomendowany</b> jako opcja leczenia pacjentów z aktywną postacią RRMS, zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu.</p> <p>Wartość ICER dla porównania ALEM vs octan glatirameru wynosi od 13 600 £ do 24 500 £ za QUALY w związku z czym należy go uznać za opcję kosztowo efektywną do stosowania w ramach NHS u pacjentów z aktywną postacią RRMS.</p> <p>Komitet zwrócił uwagę, iż w populacji pacjentów z wysoko aktywną postacią RRMS, pomimo leczenia IFN<math>\beta</math>, wartość współczynnika ICER dla porównania ALEM vs. FNG wynosi 8900 £ za QUALY.</p> <p>Komitet zwrócił uwagę, iż w populacji pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS, ALEM był technologią dominującą względem NAT (tańszą i skuteczniejszą).</p>
<b>SMC 2014</b> <b>(Szkocja)</b>	Dorośli pacjenci z RRSM, u których aktywność choroby została potwierdzona przez objawy kliniczne lub badania obrazowe	<p>Produkt leczniczy Lemtrada <b>jest rekomendowany</b> do zastosowania w obrębie szkockiego NHS w ocenianym wskazaniu.</p> <p>W badaniach klinicznych III fazy porównujących ALEM vs. IFN<math>\beta</math>1a u pacjentów z RRMS wcześniej nie leczonych (CARE-MS I) i pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DMT (CARE-MS II) wykazano IS względny spadek ARR o odpowiednio 55% i 49% na korzyść ALEM. W badaniu CARE-MS II wykazano IS spadek ryzyka wystąpienia CDP-6, w badaniu CARE-MS I wykazano IS różnicy dla tego PK.</p>
<b>NCPE 2014</b> <b>(Irlandia)</b>	Dorośli pacjenci z RRSM, u których aktywność choroby została potwierdzona przez objawy kliniczne lub badania obrazowe	<p>NCPE <b>rekomenduje</b> refundację ALEM w wskazaniu: dorośli pacjenci z RRSM, u których aktywność choroby została potwierdzona przez objawy kliniczne lub badania obrazowe.</p> <p>Wskazanie rejestracyjne ALEM obejmuje leczenie pacjentów z aktywną postacią RRMS, w tym w ramach I linii zamiast IFN<math>\beta</math> lub octanu glatirameru oraz u pacjentów z wysoko aktywną postacią RRMS zamiast NAT i FNG lub po niepowodzeniu leczenia NAT i FNG. W ramach analizy ekonomicznej wykazano, iż ALEM jest technologią dominującą względem wszystkich ocenianych komparatorów (był tańszy i skuteczniejszy). Głównym czynnikiem wpływającym na wynik oceny efektywności kosztowej mają założenia iż ALEM będzie podawany u większości pacjentów 2 razy (1 podanie na rok) i efekty leczenia utrzymają się po zaprzestaniu terapii. Testowanie tych założeń w ramach analizy wrażliwości wskazało, że ICER prawdopodobnie znajduje się poniżej progu opłacalności 45 000 €/QUALY.</p>
<b>PBAC 2014</b> <b>(Australia)</b>	Pacjenci z RRMS	<p>Lipiec 2014</p> <p>PBAC <b>rekomenduje</b> refundację ALEM w leczeniu RRMS w ramach „Authority Required Section 100 (Highly Specialised Drugs Program)”, na podstawie nie gorszej efektywności i odmiennego profilu bezpieczeństwa względem NAT i FNG.</p> <p>Warunki refundacji: leczenie jako monoterapia, prowadzone przez neurologa, u pacjenta w ciągu poprzedzających 2 lat muszą wystąpić min. 2 udokumentowane zaburzenia neurologiczne, uznane za powiązane z MS, pacjent musi być w stanie do otrzymywania leczenia w ramach opieki ambulatoryjnej. Diagnoza RRMS musi zostać potwierdzona za pomocą badania obrazowego (MRI mózgu i/lub rdzenia kręgowego). W przypadku braku możliwości wykonania badania obrazowego ze względu na możliwość wystąpienia obrażeń fizycznych (nie psychicznych) należy przedstawić stwierdzające wystąpienie takiej sytuacji oświadczenie, podpisane przez radiologa.</p> <p>Listopad 2014</p> <p>Wnioskodawca przedstawił alternatywną wersję analiz HTA, w ramach których przejęto odmienny horyzont czasowy dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów względem NAT i FNG. Celem była zmiana sposobu refundacji ALEM. PBAC odrzucił wniosek i utrzymał wcześniejszą rekomendację.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

W poniższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB (+/-15%).

**Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
<b>Chorwacja</b>	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
<b>Estonia</b>	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
<b>Grecja</b>	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
<b>Portugalia</b>	■	■	■
<b>Rumunia</b>	■	■	■



Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wielka Brytania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Lemtrada jest finansowana w [REDACTED] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [REDACTED]. W [REDACTED] finansowanie produktu Lemtrady jest [REDACTED].

[REDACTED] Oceniany produkt jest refundowany w [REDACTED] na 9 krajów o zbliżonym do Polski PKB [REDACTED]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) 12 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. EAN 5909991000156, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Wnioskodawca zaproponował finasowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej „1160.0, Alemtuzumab”.

Produkt leczniczy Lemtrada w leczeniu pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii I linii nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób na rok.

Według danych Wnioskodawcy, opartych na publikacji Kułakowska 2010 u co najmniej 13,2% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wystąpiły 2 lub więcej rzuty choroby. Warunki konieczne związane z występowaniem zmian w rezonansie są z dużym prawdopodobieństwem spełnione przez większość pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (zgodnie z kryteriami McDonalda).

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wybrał FNG i NAT. Są to technologie aktualnie refundowane w ramach PL B.46 u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu leczenia I linii.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa ALEM w leczeniu dorosłych pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC dla ALEM vs. FNG i NAT. Dodatkowo przedstawiono również wyniki z badania CARE-MS II porównującego ALEM vs. IFNβ1a sc. u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii RRMS.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z uwzględnionymi refundowanymi komparatorami. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii Lemtrada na podstawie wyników porównania pośredniego obarczone jest dużą niepewnością.

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono również szczegółowych danych dotyczących przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC. Brakuje wyników pośrednich – nie przedstawiono cząstkowych wyników porównania pośredniego dla wszystkich uwzględnionych w MTC interwencji względem ALEM, FNG i NAT;

W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego ALEM vs. FNG i NAT wykazano IS różnicę dotyczącą skuteczności dla porównania ALEM vs. FNG w 4 z 5 analizowanych PK: ARR, pacjenci wolni od rzutu MS CDP-3 i CDP-6, natomiast dla porównania ALEM vs. NAT w 1 z 5 analizowanych PK: pacjenci wolni od rzutu MS.

W badaniu CARE-MS II w ramach analizy post-hoc wydzielono subpopulację „highly active”, która jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Wyniki dotyczące tej podgrupy są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogólnej badania CARE-MS II i potwierdzają większą skuteczność ALEM vs. IFNβ1a. Należy pamiętać, że IFNβ1a nie jest komparatorem niniejszej AWA.

Dodatkowo, do analizy wnioskodawcy włączono 1 badanie obserwacyjne Kalincik 2017. Wykazano w nim IS przewagę ALEM nad FNG dla ARR, natomiast nie wykazano IS różnic w porównaniu do NAT. Nie wykazano IS różnic dla porównania ALEM vs. FNG i NAT dla PK związanych z niepełnosprawnością.

## Analiza bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego ALEM vs. FNG i NAT wykazano IS rzadszą utratę pacjentów ogółem na korzyść ALEM względem obu komparatorów.

Dodatkowo przeprowadzono zestawienie wyników z badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy z ramion aktywnie leczonych ALEM, FNG lub NAT:

- AE ogółem występowały u: 96-100% pacjentów leczonych ALEM, 79-98% pacjentów leczonych FNG oraz u 72-95% pacjentów leczonych NAT;
- SAE ogółem występowały u: 18-22% pacjentów leczonych ALEM, 5-15% pacjentów leczonych FNG oraz u 15-19 % pacjentów leczonych NAT;
- utrata pacjentów z badania ogółem wynosiła: 5-19% wśród leczonych ALEM, 9-24% wśród leczonych FNG oraz 2-8% wśród leczonych NAT;
- utrata pacjentów z badania z powodu AE wynosiła: <1-2% wśród leczonych ALEM, 2-11% wśród leczonych FNG oraz 0-2% wśród leczonych NAT;
- AE prowadzące do przerwania leczenia występowały u: 1-3% pacjentów leczonych ALEM, 5-18% pacjentów leczonych FNG oraz u 0-3% pacjentów leczonych NAT;
- zgony wystąpiły u: ~1% pacjentów leczonych ALEM, 0% pacjentów leczonych FNG oraz u <1% pacjentów leczonych NAT. Żaden z raportowanych zgonów nie był powiązany z stosowanym leczeniem.

Wyniki dla subpopulacji „highly active” są zbieżne z wynikami uzyskanymi dla ogólnej populacji badania CARE-MS II stosującej ALEM.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności z ChPL Lemtrada dotyczą występowania m.in.: chorób autoimmunologicznych, reakcji związanych z infuzją leku, zakażeń i nowotworów złośliwych.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności alemtuzumabu w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pacjentów z rozpoznaną rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ i pacjent) oraz społecznej, w dożywotnim (50 lat) horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa w porównaniu zarówno do fingolimodu, jak i do natalizumabu była technologią dominującą we wszystkich rozpatrywanych perspektywach, . Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmieniała wnioskowana z analizy podstawowej.

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak danych specyficznych dla wnioskowanej populacji, co powodowało konieczność przyjmowania założeń lub wykorzystania danych dla szerszych populacji niż wnioskowana.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowym (nawracająco-ustępującym) stwardnieniem rozsianym, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej (NFZ+pacjent) i społecznej. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Analiza wariantu minimalnego i maksymalnego (przyjęcie odpowiednio minimalnych i maksymalnych wartości dla udziałów ALEM) wykazała, że wydatki w porównaniu do wyników analizy podstawowej mogą się

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji, szczególnie z założenia o możliwości leczenia ALEM po niepowodzeniu terapii NAT lub FNG, które jest sprzeczne z uzgodnionym

programem lekowym oraz tempa przejmowania rynku przez ALEM, co ma największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

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

[Redacted content]

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych i 0 rekomendacji negatywnych. W 3 rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na efektywność kosztową ocenianej technologii (NICE 2014, SMC 2014 i NCPE 2014). W 2 rekomendacjach zawężono stosowanie ocenianej technologii do II linii leczenia (HAS 2016, CADATH 2016). W 1 rekomendacji zaleca się refundowanie Lemtrada w ramach odrębnego funduszu (PBAC 2014 - Highly Specialised Drugs Program)

## 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 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	TAK	brak uwag
Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań przedstawionych w opisie analizy ekonomicznej, to jest: automatycznej możliwości zmiany wariantu testowanego w aneksie A dla natalizumabu stosowanego przez maksymalnie 60 miesięcy oraz porównania z BSC	TAK	brak uwag

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

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

Informacje wstępne:

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag;

Analiza kliniczna:



- populacja w badaniach klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy do wykonania porównania pośredniego metodą MTC była znacząco szersza niż wnioskowana. Obejmowała wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą RRMS bez względu na wcześniejsze leczenie;
- nie zapewniono dostępu do wszystkich danych źródłowych – nie przedstawiono cząstkowych wyników porównania pośredniego dla wszystkich uwzględnionych w MTC interwencji względem ALEM, FNG i NAT.

Analiza ekonomiczna: brak uwag;

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Calabresi 2014 Calabresi P, Zhang-Auberson L, Burtin P, Francis G. Oral Fingolimod (FTY720) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): 2-Year Efficacy Results of the Phase III FREEDOMS I Trial - abstract T-70. 135th Annual Meeting: American Neurological Association 2010; 2010
- Cohen 2010a Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 362(5):402–415.
- Cohen 2012 Cohen JA, Coles, AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox E. (2012) Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 380:1819–1828.
- Coles 2008 Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S. (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 359:1786–1801.
- Coles 2012 Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C. (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380:1829–1839.
- Comi 2017 Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP. (2017) Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *Journal of Neurology* 264:2436–2449.
- Fogarty 2016 Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. (2016) Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 9:23–30.
- Hamidi 2018 Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. (2018) A multiple treatment comparison of eleven disease-modifying drugs used for multiple sclerosis. *Journal of Clinical Medicine Research* 10(2):88–105.
-  
- Kalincik 2017 Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N. (2017) Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet. Neurology* 16(4):271–281
- Kappos 2010 Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 362(5):387–401.
- Mendes 2016 Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. (2016) Benefit–Risk of Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 30(10):909–929
- Merkel 2017 Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. (2017) Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmunity Reviews* 16(6):658–665
- Polman 2006 Polman CH, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 354:899–910.
- Saida 2012 Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T. (2012) A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18(9):1269–1277.
- Saida 2017 Saida T, Kira J, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y. (2017) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 11:25–31
- Siddiqui 2017 Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. (2017) Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion* 1–11.

Tramacere 2015	Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis The Cochrane Collaboration (red.). Cochrane Database of Systematic Reviews Chichester, UK 2015.
Torkildsen 2016	Torkildsenø., Myhr K-M, Bø L. (2016) Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. European Journal of Neurology 23:18–27.
Tran 2013	Tran K. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. Ottawa (ON) 2013
Weideman 2017	Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. (2017) Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. Frontiers in Neurology 8:.
Wingerchuck 2014	Wingerchuck DM, Carter JL. (2014) Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. Mayo Clinic Proceedings 89(2):225–240.
Zintzaras 2012	Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. (2012) Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. Clinical Therapeutics 34(4):857–869.e9.

### 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. Neurology, 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. Practical neurology, 2015, 15.4: 273-279.
CADATH 2015	Wytuczne CADTH. ODEC final Recommendation: <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete-SR0405-Lemtrada-June-22-2015.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete-SR0405-Lemtrada-June-22-2015.pdf</a>
ECTRIMS EAN 2018	Montalban X. et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 2018, 24.2: 96-120.
HAS 2016	Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/lemtrada_summary_ct14394.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/lemtrada_summary_ct14394.pdf</a> (5.9.2017)
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 2014	Alemtuzumab (Lemtrada for adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease defined by clinical or imaging features: <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/07/NCPE-Summary21.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/07/NCPE-Summary21.pdf</a>
NICE 2014	Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/chapter/1-Guidance">https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/chapter/1-Guidance</a> .
PBAC 2014	Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07/positive-recommendations.docx">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07/positive-recommendations.docx</a> (23.1.2018).
PTN 2016	Losy J. et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny, 2016, 12.2: 80-95.
SMC 2014	Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alemtuzumab_Lemtrada_FINAL_April_2014_amended_24.04.14_02.07.14_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alemtuzumab_Lemtrada_FINAL_April_2014_amended_24.04.14_02.07.14_for_website.pdf</a> .

### Pozostałe publikacje

AWA OT.4351.10.2016	Analiza Weryfikacyjna Agencji "Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri® (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”"
AWA OT.4331.17.2018	Analiza Weryfikacyjna Agencji "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)”"
CADTH 2013	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b)
CADTH 2015	CADTH Common Drug Review. Pharmacoeconomic Review Report. Alemtuzumab (Lemtrada, intravenous). June 2015



CADTH 2016	CADTH Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (final). Daclizumab (Zinbryta – Bogen Canada Inc.). Version 1.0; June 2017
CADTH 2017	CADTH Common Drug Review. Pharmacoeconomic Review Report. Ocrelizumab (Ocevus). Version 1.0; December 2017
Celestin 2014	Celestin C.: Cost-effectiveness of alemtuzumab vs subcutaneous interferon beta-1a for treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis: payer perspective. <i>Mult Scler J</i> 2014; 20: (SI) 72
ChPL Gilenya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya (fingolimod)
ChPL Lemtrada	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lemtrada (alemtuzumab)
ChPL Tysabri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri (natalizumab)
ChPL Lemtrada	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lemtrada (alemtuzumab)
Couto 2016	Couto E, et al.: Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health. Technology Assessment. Report from Norwegian Institute of Public Health. Oslo: Norwegian Institute of Public Health. Oslo: 2016
Dashputre 2017	Dashputre A.A., Kamal K.M., Pawar G.: Cost-Effectiveness of Peginterferon Beta-1a and Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2017; 23(6): 666–676
ICER 2017	Institute for Clinical and Economic Review.: Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Valu. Evidence Report. January 26, 2017
Kalincik 2017	Kalincik T., et al.: Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. <i>The Lancet Neurology.</i> 2017; 16(4): 271–281
Kobelt 2017	Kobelt G., et al.: The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. <i>Multiple Sclerosis Journal.</i> 2017; 23 (2_suppl): 4–16
Kułakowska 2010	Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. (2010) Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. <i>Neurol. Neurochir. Pol.</i> 44(5):443–452
Maurer 2016	Mäurer M., et al.: Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life – A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders.</i> 2016; 7: 33–40
Montgomery 2017	Montgomery S.M., et al.: Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. <i>J Med Econ.</i> 2017; 20(9): 962–973
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of alemtuzumab (Lemtrada) for treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis with active disease defined by clinical or imaging features. June 2014
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence: Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. Published: 28 May 2014
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID827]. Committee Papers
Obwieszczenie MZ z 29.08.2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.
Orme 2007	Orme M, et al.: The Effect of Disease, Functional Status and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. <i>Value in Health.</i> 2007; 10(1): 54–60
Pakorski 1997	Pokorski R.J.: Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. <i>J Insur Med.</i> 1997; 29(2): 101–106
Palace 2014	Palace J., et al.: UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. <i>BMJ Open.</i> 2014; 4(1): e004073
Patzold 1982	Patzold U., Pocklington P.R.: Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. <i>Acta Neurol. Scand.</i> 1982; 65(4): 248–266
Prosser 2004	Prosser LA, et al.: Cost-Effectiveness of Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b, and Glatiramer Acetate in Newly Diagnosed Non-primary Progressive Multiple Sclerosis. <i>Value in Health.</i> 2004; 7(5): 554–568

---

Raport AOTM 2007	Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozсіяnym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia. Agencja Oceny Technologii Medycznych, School of Health and Related Research – SchARR. Wersja 1.01; Warszawa; marzec 2007
Selmaj 2017	Selmaj K., et al.: The European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. Multiple Sclerosis Journal. 2017; 23 (2_suppl): 130–142
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium (SMC): Alemtuzumab, 12 mg, concentrate for solution for infusion (Lemtrada). SMC No. (959/14)
Szurlo 2014	Szurlo D., et al.: Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2014; 14(3): 451–458
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0; Warszawa 2016

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [REDACTED], luty 2018;
- Załącznik 2. [REDACTED] postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [REDACTED], styczeń 2018;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [REDACTED], kwiecień 2018;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [REDACTED], kwiecień 2018;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [REDACTED], kwiecień 2018;
- Załącznik 6. Uzupelnienie wymagań minimalnych dla leku Lemtrada (alemtuzumabum) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, Sanofi, sierpień 2018;