



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 89/2018 z dnia 1 października 2018 roku
w sprawie oceny leku Lemtrada (alemtuzumabum) w ramach
programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego
po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, kod EAN: 5909991000156, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, kod EAN: 5909991000156, w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, wyłącznie u chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach istniejącej grupy limitowej „1160.0, Alemtuzumab” i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości wnioskuje o [REDACTED].

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- [REDACTED]
- w ramach ujednolicenia zapisów z aktualnie obowiązującym programem lekowym B46;
- [REDACTED];
- [REDACTED].

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT



na podstawie 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. kod EAN 5909991000156, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłym schorzeniem o nieznanym etiologii, charakteryzującym się występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji w ośrodkowym układzie nerwowym prowadzących do zaburzeń ruchowych, czuciowych, mózdkowych, autonomicznych, a w konsekwencji do niepełnosprawności.

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. 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.

Dowody naukowe

Alemtuzumab był oceniany w populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami DMT (IFN β lub octan glatirameru) jedynie w jednym badaniu RCT, CARE MS II. Wykazano, że stosowanie alemtuzumabu w porównaniu z IFN β 1a wiąże się z istotną statystycznie redukcją rocznej częstości rzutów, zwiększeniem odsetka pacjentów wolnych od rzutów, zmniejszeniem odsetka pacjentów z nowymi zmianami GD+, a także zwiększenie odsetka pacjentów w populacji ogólnej z utrwaloną poprawą oraz z korzystniejszymi wynikami w skali EDSS. Wyniki dotyczące wpływu terapii alemtuzumabem na jakość życia były niejednoznaczne. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla całkowitej populacji badania w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D po 12 i 24 miesiącach oraz SF-36 MCS po 24 miesiącach. Zaobserwowano istotne różnice w jakości życia mierzone dedykowanym dla stwardnienia rozsianego kwestionariuszem FAMS zarówno po 12 jak i 24 miesiącach obserwacji. Długoterminowe obserwacje pacjentów z badania CARE-MS II wskazują na utrzymywanie się u większości pacjentów efektów terapeutycznych alemtuzumabu. Należy podkreślić, że inne dostępne badania pierwotne alemtuzumabu - CAMMS223 i CARE-MS-I, dotyczyły stosowania leku w pierwszej linii leczenia, czyli w populacji niezgodnej z założeniami programu lekowego. Nie są także dostępne bezpośrednie porównania alemtuzumabu z innymi lekami rekomendowanymi w II linii leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, tj. natalizumabem i fingolimodem. Przeprowadzona analiza pośrednia wykazała wyższą skuteczność alemtuzumabu w porównaniu do fingolimodu oraz porównywalną z natalizumabem między innymi pod względem rocznej częstości rzutów oraz odsetka pacjentów wolnych od rzutu. Ze względu na liczne ograniczenia analizy pośredniej (np. różny wyjściowy

stopień niesprawności pacjentów biorących udział w poszczególnych, włączonych do analizy badaniach) jej wyniki należy traktować z ostrożnością.

Dodatkowo, do analizy wnioskodawcy włączono 1 badanie obserwacyjne Kalincik 2017. Wykazano w nim istotną statystycznie przewagę alemtuzumabu nad fingolimodem dla ARR, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do natalizumabu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania alemtuzumab vs. fingolimod i natalizumab dla punktów końcowych związanych z niepełnosprawnością.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie alemtuzumabu jest obarczone ryzykiem pojawienia się autoprzeciwciał i zwiększeniem ryzyka schorzeń z autoagresji w tym immunologicznej plamicy małopłytkowej, chorób tarczycy, nefropatii z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych, zwiększeniem ryzyka występowania zakażeń, a także reakcji związanych z infuzją leku.

Według rekomendacji klinicznych towarzystw naukowych, zarówno polskich, jak i zagranicznych (PTN 2016, AAN 2018, ECTRIMS EAN 2018, MSC 2017, ABN 2015), alemtuzumab jest lekiem rekomendowanym w stwardnieniu rozsianym, głównie w II linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby i stanowi alternatywę przede wszystkim dla natalizumabu i fingolimodu.

Zgodnie z rekomendacjami refundacyjnymi alemtuzumab jest finansowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, głównie w przypadku nieskuteczności leków pierwszego rzutu (NICE 2014, SMC 2014, NCPE 2014, HAS 2016, CADATH 2016 oraz PBAC 2014). Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych. Eksperti kliniczni poproszeni o opinię zgodnie popierają włączenie alemtuzumabu do programu leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że alemtuzumab w porównaniu zarówno do fingolimodu, jak i do natalizumabu,

[redacted]

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak danych specyficznych dla wnioskowanej populacji.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna przeprowadzona z perspektywy NFZ, wspólnej (NFZ+pacjent) i społecznej wykazała, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane [redacted].

Główne argumenty decyzji

Alemtuzumab jest lekiem o wysokiej skuteczności, stosowanym w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Jego wysoka efektywność kliniczna

jest równocześnie obarczona znacznym ryzykiem wystąpienia niebezpiecznych działań niepożądanych, które wymagają ścisłego monitorowania (np. immunologicznej plamicy małopłytkowej, autoimmunologicznych zapaleń tarczycy, nefropatii), a także poważnych działań niepożądanych związanych z wlewem leku.



Rada zwraca uwagę na konieczność podjęcia działań mających na celu scalenie wszystkich programów leczenia stwardnienia rozsianego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.22.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) w programie lekowym: »Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)«”. Data ukończenia: 20 września 2018.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Genzyme Therapeutics Ltd